

**Neue asymmetrische cobaltkatalysierte
[2+2+2]-Cycloadditionen und Stabilitätsuntersuchungen
an der neugebildeten chiralen Heterobiarylachse**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“ (Dr. rer. nat.)

vorgelegt an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

eingereicht von

Dipl.-Chem. Karolin Kral

November 2012

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2009 bis November 2012 unter der Anleitung von Herrn Dr. Marko Hapke, betreut von Herrn Prof. Dr. Uwe Rosenthal, am Leibniz-Institut für Katalyse e. V. an der Universität Rostock angefertigt.

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. Uwe Rosenthal

Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V.

2. Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Institut für Chemie, Philipps-Universität Marburg

Datum der Einreichung: 02.11.2012

Datum der Verteidigung: 18.12.2012

„Man merkt nie, was schon getan wurde,
man sieht immer nur, was noch zu tun bleibt.“

(Marie Curie)

Aus dieser Arbeit publizierte Ergebnisse:

Fachpublikationen:

1. M. Hapke, K. Kral, C. Fischer, A. Spannenberg, A. Gutnov, D. Redkin, B. Heller, „Asymmetric Synthesis of Axially Chiral 1-Aryl-5,6,7,8-tetrahydroisquinolines by Cobalt-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reaction of 1-Aryl-1,7-octadiynes and Nitriles”, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3993 - 4003.
2. M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, „On the Synthesis of Arylpropionic Acids and Investigations towards the Formation of Vinyl Chlorides by HCl Addition During Esterification Reactions”, *Synthesis* **2011**, 642 - 652.
3. K. Kral, M. Hapke, „Investigations on the synthesis of monoarylated diynes by monoprotection/cross-coupling/deprotection approach“, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2856 - 2859.

Andere Publikationen:

Highlight

K. Kral, M. Hapke, „Metall-freie Cyclotrimerisierung zur De-novo-Synthese von Pyridinen“, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2482 - 2483.

K. Kral, M. Hapke, „Metal-Free Cyclotrimerization for the De-novo Synthesis of Pyridines“, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2434 - 2435.

Buchbeitrag:

M. Hapke, N. Weding und K. Kral, „Cyclotrimerization Reactions of Alkynes“, eingereicht.

Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. A Comprehensive Handbook in Three Volumes

Beiträge zu nationalen und internationalen Tagungen:

Vorträge

1. K. Kral, M. Hapke, „Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition: How stable are the axially chiral products?“, Hochschule trifft Industrie-VII, Schlangenbad, 14.06. - 16.09.2011.

2. K. Kral, M. Hapke, „Application of cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition reactions”, 20. Nachwuchswissenschaftler-Symposium Bioorganische Chemie 2011, Karlsruhe, 26. - 28.09.2011.

Posterbeiträge

1. K. Kral, F. Fischer, M. Hapke, „Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Tetrahydroisoquinolines and Derivatives by Photochemical Cobalt-Catalysed [2+2+2] Cycloaddition Reactions”, Catalysis and Photochemistry for Energy Technologies, Rostock, 29.06. - 01.07.2010.
2. K. Kral, F. Fischer, M. Hapke, „Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Tetrahydroisoquinolines and Derivatives by Photochemical Cobalt-Catalysed [2+2+2] Cycloaddition Reactions”, 3rd EuChemS Chemistry Congress, Nürnberg, 29.08. - 02.09.2010.
3. K. Kral, F. Fischer, M. Hapke, „Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Tetrahydroisoquinolines and Derivatives by Photochemical Cobalt-Catalysed [2+2+2] Cycloaddition Reactions”, ORCHEM 2010, Weimar, 13.09. - 15.09.2010.
4. K. Kral, M. Checinski, M. Hapke, „Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition: How stable are the axially chiral products?”, OMCOS 16, Shanghai (China), 24.07. - 28.07.2011.
5. K. Kral, M. Checinski, M. Hapke, „Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition: How stable are the axially chiral products?”, Wissenschaftsforum Chemie, Bremen, 04.09 - 07.09.2011.
6. K. Kral, M. Checinski, M. Hapke, „Cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition reactions: Small changes with big effects”, JCF-Frühjahrsymposium, Rostock, 18.02 - 21.02.2012.
7. K. Kral, M. Checinski, M. Hapke, „Photochemical cobalt-catalysed [2+2+2] cycloaddition reactions: Small changes with big effects”, 23rd Photochemistry Conference, Potsdam, 08.10. - 10.10.2012.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	17
3	Substratsynthesen.....	20
3.1	<i>Aufbau neuer Naphthyldiine als potentielle Substrate für Cycloadditionen</i>	<i>20</i>
3.2	<i>HCl-Addition an eine Alkin-Dreifachbindung</i>	<i>32</i>
4	Photochemische cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen	42
4.1	<i>Bildung neuer Isochinolinderivate durch Cyclotrimerisierung</i>	<i>42</i>
4.2	<i>Inhibierung der cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion.....</i>	<i>46</i>
4.3	<i>Cyclisierungen mit Variationen der Naphthyldiin-Struktur.....</i>	<i>48</i>
4.4	<i>Untersuchungen zu Cycloadditionen mit diarylierten, internen Diinen.....</i>	<i>54</i>
4.5	<i>Untersuchungen zur Stabilität der Cycloadditionsprodukte</i>	<i>55</i>
4.6	<i>Synthese von carbocyclischen Analoga.....</i>	<i>58</i>
4.7	<i>Untersuchungen zur Induktion von Chiralität</i>	<i>60</i>
4.8	<i>Nachträgliche Modifikationen der synthetisierten Biarylsysteme.....</i>	<i>63</i>
4.9	<i>Quantenmechanische Berechnungen von relativen Rotationsbarrieren.....</i>	<i>64</i>
5	Racemisierungsverhalten von Biarylen	70
5.1	<i>Untersuchungen zur lichtinduzierten Racemisierung von Biarylen.....</i>	<i>71</i>
5.2	<i>EPR-Untersuchungen</i>	<i>78</i>
5.3	<i>Thermisch induzierte Racemisierung</i>	<i>83</i>
5.4	<i>Untersuchungen zu Anwendungsmöglichkeiten in Radikalstartreaktionen</i>	<i>85</i>
6	Zusammenfassung und Ausblick	87
7	Experimenteller Teil.....	93
7.1	<i>Allgemeine Angaben</i>	<i>93</i>
7.2	<i>Lösungsmittel und Reagenzien.....</i>	<i>94</i>
7.3	<i>Allgemeine Versuchsvorschriften.....</i>	<i>96</i>
7.4	<i>Darstellung symmetrischer Diine für Cycloadditionen.....</i>	<i>98</i>

7.5	<i>Synthesemethoden zur Darstellung unsymmetrischer Diene als Substrate für Cycloadditionen.....</i>	110
7.6	<i>HCl-Addition an eine Alkin-Dreifachbindung</i>	121
7.7	<i>Synthese von [2+2+2]-Cycloadditionsprodukten.....</i>	136
7.8	<i>Darstellung eines Pyridiniumsalzes.....</i>	152
7.9	<i>Cyclisierungen mit zweifachgekuppelten Diinen zur Darstellung von Diastereomeren</i>	153
7.10	<i>Untersuchungen zur Inhibierung der Cycloadditionsreaktion.....</i>	153
7.11	<i>Oxidationsreaktionen an Cycloadditionsverbindungen</i>	158
7.12	<i>Carbocyclische Cyclisierungen.....</i>	158
7.13	<i>Intramolekulare Cyclisierung</i>	160
7.14	<i>Grundlagen für die theoretischen Berechnungen</i>	160
7.15	<i>HPLC-Untersuchungen.....</i>	161
7.16	<i>Untersuchungen zur Racemisierung durch Bestrahlung mit Halogenmetalllampen</i>	161
7.17	<i>Untersuchungen zu Radikalstartreaktionen</i>	164
8	Literaturverzeichnis	165
9	Anhang	174
9.1	<i>Kristallographische Daten für Verbindung 91.....</i>	174
9.2	<i>Kristallographische Daten für Verbindung 166.....</i>	175
9.3	<i>Verbindungsverzeichnis</i>	176

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	DIOP	(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)-bis(methyl)-bis-(diphenylphosphin)
Ac	Acetyl-	DMF	Dimethylformamid
AIBN	Azo-bis(isobutyronitril)	DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinon
Anal.	Analytisch	DMSO	Dimethylsulfoxid
Äq.	Äquivalente	dppf	1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen
AVV	Allgemeine Versuchsvorschrift	<i>E</i>	entgegen (Konfiguration)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	EA	Elementaranalyse
BINAPO	2,2'-Bis(diphenylphosphinoxy)-1,1'-binaphthyl	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
BINOL	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol	EI	Elektronenstoßionisation
ber.	berechnet	EPR/ESR	Elektronenspinresonanz
Bn	Benzyl-	ESI	Elektronensprayionisation
bpy	2,2'-Bipyridin	ESPT	Excited State Proton Transfer
bs	breites Singulett	Et	Ethyl-
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<i>et al.</i>	et altera (und andere)
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium	GC	Gaschromatographie
bzw.	beziehungsweise	GC-MS	Kopplung von GC und MS
ca.	circa	gef.	gefunden
CD	Circulardichroismus	ges.	gesättigt
COD	1,5-Cyclooctadien	η	hapto
Cp	Cyclopentadienyl-	Hal	Halogenid
δ	chemische Verschiebung	Heptan	<i>n</i> -Heptan
d/d	Dublett/deutero	Hexan	<i>n</i> -Hexan
dd	doppeltes Dublett	HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid
dest.	destilliert	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
DFT	Dichtefunktionaltheorie	HV	Hochvakuum
d. h.	das heißt	IR	Infrarot
DHT	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-Dodecahydrotriphenylen		

<i>i</i>	iso	q	Quartett
<i>J</i>	Kopplungskonstante	QUINAP	1-(2-(Diphenylphosphino)-naphthalin-1-yl)-isochinolin
Kat.	Katalysatorkomplex		
L	Ligand	quint	Quintett
liq.	liquid	R	organischer Rest
Lsg.	Lösung	Red-Al	Natrium-bis(2-methoxy-ethyl)-aluminiumhydrid
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	R _f	Retentionsfaktor
m/ <i>m</i>	Multiplett/meta	RT	Raumtemperatur
M	Metall / molare Masse	s	Singulett
M ⁺	Molekülsignal	Sel.	Selektivität
CPBA	Chlorperbenzoesäure	Segphos	Bis(diphenylphosphino)-4,4-di-1,3-benzodioxol
Me	Methyl-		
MeDUPHOS	1,2-Bis(2,5-dimethyl-phospholan-1-yl)-benzen	Smp.	Schmelzpunkt
		sep	Septett
Mes	Mesityl-	t	Zeit / Triplett
MNP	2-Methyl-2-nitrosopropan-dimer	td	Triplett von Dubletts
		T	Temperatur
MOM	Methoxymethyl-	Tab.	Tabelle
MOP	(2'-Methoxy-1,1'-binaphthyl-2-yl)-diphenylphosphin	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium-fluorid
		TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylether
MS	Massenspektrometrie	TFA	Trifluoressigsäure
MW	Mikrowelle	THF	Tetrahydrofuran
<i>m/z</i>	Masse/Ladung	THP	Tetrahydropyranyl-
NHC	N-Heterocyclisches Carben	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
NMR	Kernmagnetische Resonanz		
Nr.	Nummer	TMS	Trimethylsilyl-
o	Oktett	Tr	Trityl-
<i>p</i>	para	Ts	Tosyl-
Ph	Phenyl-	UV	Ultraviolett
Piv	Pivaloyl-	Z	zusammen (Konfiguration)
ppm	parts per million	z. B.	zum Beispiel
Pr	Propyl-	z. T.	zum Teil

Maßeinheiten

Größe	Einheit	Bezeichnung	Umrechnung in SI
Druck	bar	Bar	1 bar = 100 kPa
Energie	eV	Elektronenvolt	1 eV = $1.6022 \cdot 10^{-19}$ J
Frequenz	Hz	Hertz	1 Hz = 1 s^{-1}
Hartree-Energie	E_h	Hartree	1 Hartree = 627.5095 kcal/mol
Länge	Å	Ångström	1 Å = 10^{-10} m
Masse	g	Gramm	1 g = 10^{-3} kg
Stoffmenge	mol	Mol	1 n = $6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
Temperatur	°C	Grad Celsius	x °C = (x + 273.15) K
Volumen	l	Liter	1 l = 1000 ml = 10^{-3} m^3
Wellenlänge	nm	Nanometer	1 nm = 10^{-9} m
Winkel	°	Grad	1 rad $\approx 57.296^\circ$
Zeit	min, h	Minute, Stunde	60 min = 1 h

Tabelle 1 Übersicht zu den in der Arbeit verwendeten Maßeinheiten

1 Einleitung

Chromophore, wie beispielsweise das Triarylamin **1**,^[1] organische Halbleiter, z. B. das Peryl-Derivat *N,N'*-Dimethyl-3,4,9,10-perylentetracarboxyldiimid (MePTCDI) (**2**)^[2] und elektrolumineszente Verbindungen, wie das 2,2'-Bistriphenylen (**3**),^[3] besitzen eine wichtige strukturelle Gemeinsamkeit: den Grundkörper eines Biaryls (Abb. 1.1). Eine derartige Biaryleinheit wird von zwei miteinander verbundenen aromatischen Ringen aufgebaut, wobei das Biphenyl (**4**) den strukturell einfachsten Fall darstellt. Biaryle zählen aufgrund ihrer interessanten physiko-chemischen Eigenschaften und neuerdings auch zugeschriebenen pharmakologischen Aktivität zu den häufig verwendeten Grundbausteinen in komplexen Molekülen und Materialien.^[4] Das starre, lineare Kohlenwasserstoffgerüst kann als Spacer zum Aufbau komplizierter Verbindungen nützlich sein.^[5]

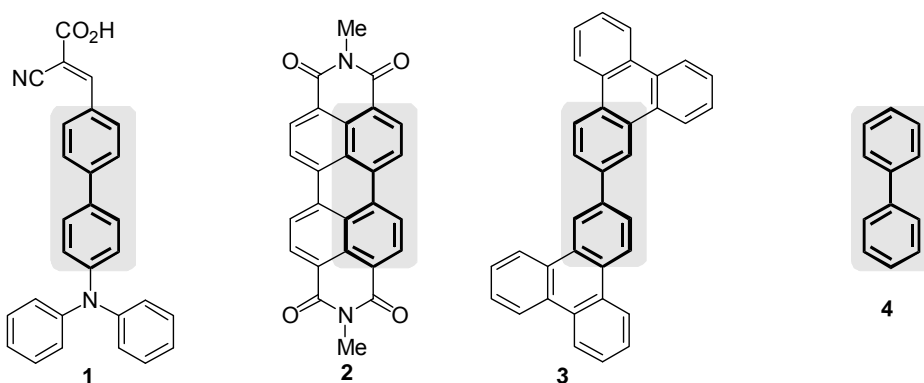


Abb.1.1 Ausgewählte Biarylringssysteme

Reaktionen, die Bindungen knüpfen, Ringe bilden und Stereozentren selektiv darstellen, gehören zu den notwendigen Werkzeugen zum Aufbau von komplexen Molekülstrukturen.^[6] In den meisten Fällen ist die Bildung eines bestimmten Enantiomers erstrebenswert, da nur dieses die gewünschten Eigenschaften, besonders wichtig z. B. bei Pharmazeutika, besitzt. Das Auftreten eines Spezialfalls der Chiralität^A (axiale Chiralität) ist ein weiteres nennenswertes Merkmal von Biarylen, welches diese als Grundbaustein zusätzlich so interessant macht.

^A Der Begriff „Chiralität“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Händigkeit“.

Das Strukturelement Biaryl: Eigenschaften und Synthese

Bei der allgemeinen Einteilung der Chiralität müssen fünf Untergruppen unterschieden werden.^[7] Voraussetzung für das Vorliegen von *zentraler Chiralität* ist, dass mindestens ein asymmetrisches Atom vorhanden ist, wodurch sich dann Stereoisomere bilden.^B Die *planare Chiralität* setzt die Existenz einer chiralen Ebene im Molekül voraus, bei der ohne die Substituenten eine Symmetrieebene vorliegen würde. Ein besonderer Fall ist die *helicale Chiralität*, denn bei dieser Form wird die Asymmetrie erst durch die Betrachtung der kompletten Molekülstruktur ersichtlich. Es entstehen Helices, die einen Drehsinn nach links oder rechts aufweisen können. Die *topologische Chiralität* bezieht sich auf die strukturelle Ebene von großen Molekülen, deren Anordnung an knotenähnliche Gebilde erinnert. Auch hier kann das Molekül zwei Gestalten annehmen, welche nicht deckungsgleich sind. Die fünfte Form schließlich stellt die *axiale Chiralität* dar, die im Rahmen dieser Arbeit ausführlich diskutiert wird. Hier sind zwei unterschiedlich substituierte Kohlenstoffatome entlang einer Bindungsachse angeordnet. Die Nomenklatur der Enantiomere ermittelt sich aus der Bestimmung der Priorität der Substituenten (Abb. 1.2, rechte Seite).

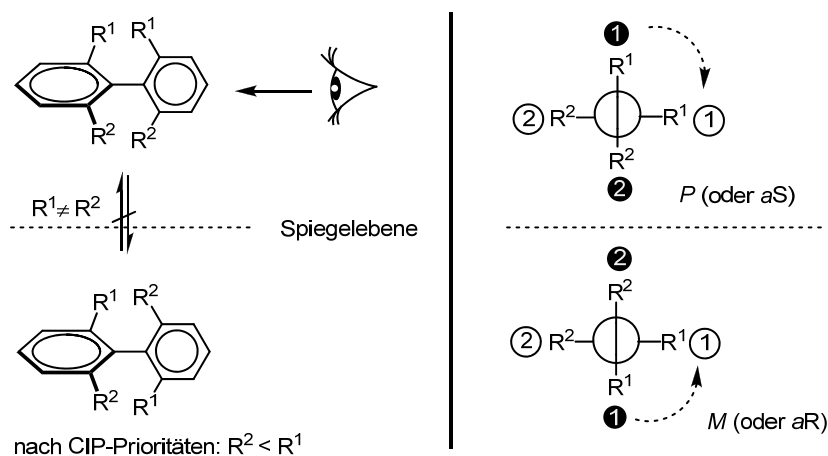


Abb. 1.2 Axiale Chiralität bei einem Biarylringssystem

Atropisomerie^C, konzeptionell 1933 von Kuhn eingeführt,^[8] ist ein Spezialfall der axialen Chiralität. Dabei handelt es sich um Rotamere, deren Drehung um die chirale Achse durch sperrige Substituenten verhindert wird (Abb. 1.2, linke Seite).^[9] Die Voraussetzung für diesen Fall der axialen Chiralität sind daher eine rotationsgehinderte Bindungsachse und das Vorhandensein unterschiedlicher Substituenten auf beiden Seiten der Achse ($R^1 \neq R^2$).^[10] Die Konfigurationsstabilität wird von Faktoren, wie dem Raumbedarf, der Substituenten an der

^B Die konfigurative Bestimmung von *R* (kreisförmig rechts herum) und *S* (kreisförmig links herum) erfolgt nach der Prioritätenfestlegung von Cahn-Ingold-Prelog in der Newman-Projektion.

^C Atropisomerie (griechisch), *a* = nicht und *tropos* = Drehung

Biarylachse, die Art der Biarylverbrückung (Brückenlänge, Starrheit) und den Epimerisierungsmechanismen, die keine reine Rotation um die Achse beinhalten (z. B. chemisch induzierte Prozesse), beeinflusst.^D Naturstoffe, die eine solche chirale Achse besitzen, sind z. B. das (–)-Gossypol (**5**), ein hemmendes Agens für die Spermienbildung, das Bismurrayachinon A (**6**), welches als Antimalariamittel eingesetzt wird und das (*M*)-Knipholon (**7**), bei dem eine gute Aktivität gegen bestimmte Tumor-Zelllinien gefunden wurde (Abb. 1.3). Die Synthese des komplexen 12-gliedrigen Biarylsystems Vancomycin, einem Antibiotikum,^E stellte lange Zeit für die Chemiker eine große präparative Herausforderung dar, welche schließlich durch Nicolaou *et al.* erstmalig synthetisch gelöst werden konnte.^[11]

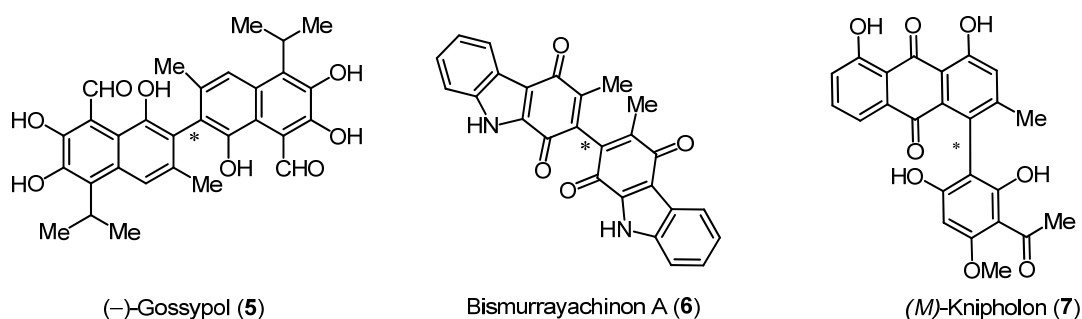


Abb. 1.3 Ausgewählte Substrate als natürliche Beispiele für axial-chirale Biaryle

Biaryle finden nicht nur in pharmakologisch wirksamen Substanzen Verwendung, sondern sind aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften häufig eingesetzte Liganden in übergangsmetallkatalysierten Reaktionen.^[12] Als Beispiele seien hier das BINAP (**8**), BINOL (**9**), Segphos (**10**) und das QUINAP (**11**), letzteres als Beispiel für ein Heterobiaryl, aufgeführt (Abb. 1.4). Solche *C*₂-symmetrischen Verbindungen gehören zu den wichtigsten Werkzeugen der asymmetrischen Katalyse.

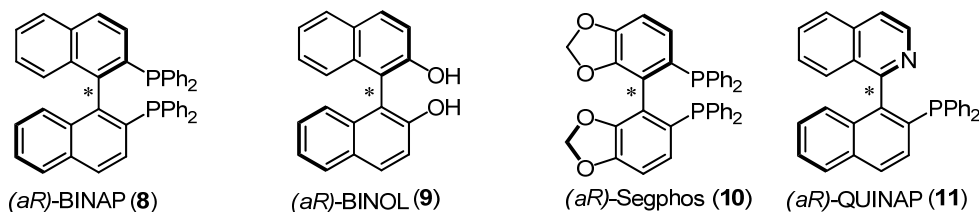


Abb. 1.4 Chirale Biaryle, die in der asymmetrischen Synthese Anwendung finden

^D Bestimmung der absoluten Konfiguration aus der Newman-Projektion und der Prioritätenfestlegung nach den Cahn-Ingold-Prelog Regeln. Die Drehungen im Uhrzeigersinn mit dem Deskriptor *M* (Minus) und gegen den Uhrzeigersinn *P* (Plus) sind fixiert (nach Hanson und Helmchen/ siehe Literaturstelle ^[9]).

^E Die Verwendung ist besonders interessant aufgrund seiner Wirkung gegen antibiotikaresistente Bakterienstämme.

Einer der bekanntesten Liganden ist das BINAP (**8**), welches erstmalig von Noyori bei der enantioselektiven Hydrierung von Ketonen eingesetzt wurde.^[13] Beim Takasago-Menthol-Prozess und bei der enantioselektiven Olefinisomerisierung von Diethylgeranylamin zum Enamin des Citronellals wird BINAP (**8**) auch in industriellen Prozessen verwendet.^[14] Andere elektronenreiche Phosphinliganden auf Biphenylbasis finden z. B. bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung Anwendung.^[15]

Es gibt eine Vielzahl von Darstellungsmethoden für einfache, als auch chirale Biaryle.^[16] In Abbildung 1.5 ist eine Übersicht zu den verschiedenen gebräuchlichen Synthesemethoden zusammengestellt. Mit Hilfe dieser Synthesemethoden können die Aromaten inter- oder intramolekular gekuppelt werden, um entweder symmetrische oder unsymmetrische Biaryle aufzubauen.^[17] Die Synthese vieler Naturstoffe muss zusätzlich noch stereoselektiv durchgeführt werden, um eine gewünschte Konfiguration zu erreichen.^[18]

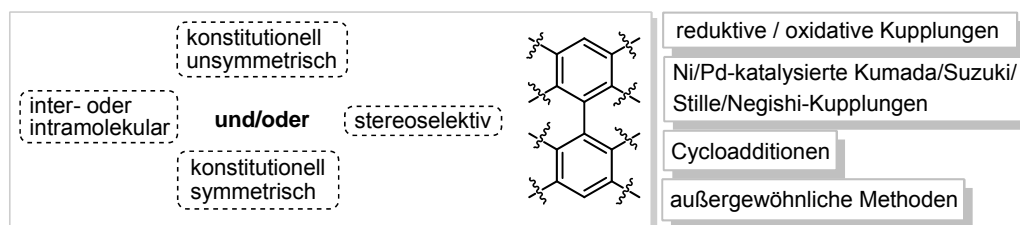


Abb. 1.5 Übersicht zu gängigen Synthesemethoden von Biarylderivaten

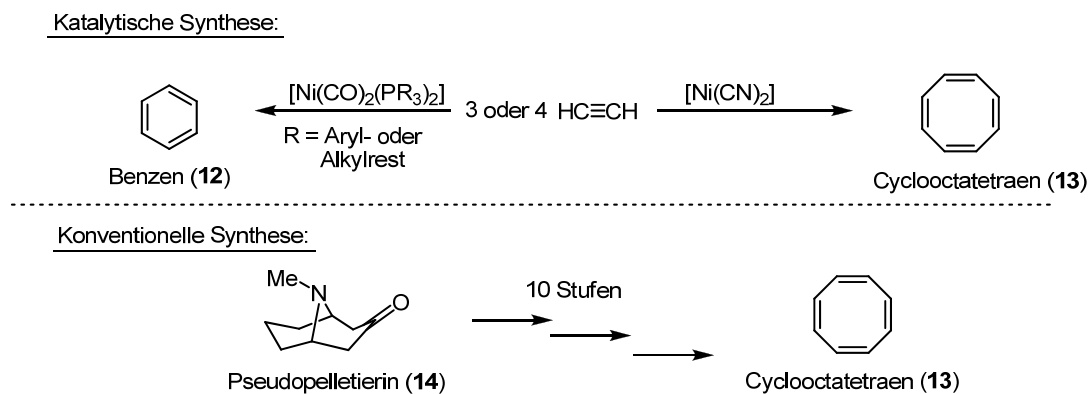
Die reduktive Kupplung ist eines der ältesten Verfahren zur Darstellung von symmetrischen Biarylen. Ein typisches Beispiel dafür ist die Ullmann-Reaktion, welche gerade bei elektronenarmen Aryliodiden sehr gute Ausbeuten liefert.^[19] Mit verschiedenen nickel- und palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, wie den Kumada-, Suzuki-, Stille- oder auch Negishi-Kupplungen, wird der Aufbau von einer Vielzahl verschiedener Biarylsysteme ermöglicht.^[20] Hayashi und Ito erbrachten die Pionierarbeiten zur asymmetrischen Kumada-Kupplung, wobei chirale Nickelkatalysatoren die Bildung von 1,1'-Binaphthylverbindungen mit sehr guten Enantioselektivitäten ergaben.^[21] Auch der Einsatz von chiralen Palladiumkatalysatoren in der enantioselektiven Kumada-Kupplung wurde von Hayashi *et al.* untersucht.^[22] Bereits im Jahr 2000 erschienen die ersten Publikationen zu asymmetrischen Suzuki-Kupplungen.^[23] Chirale Kupferaminkomplexe haben z. B. bei der oxidativen Kupplung von 2-Naphthol zur Darstellung von BINOL (**9**) mit guten Ausbeuten und Selektivitäten Anwendung gefunden.^[17b, 24] Zu den ungewöhnlichen Synthesemethoden gehören beispielhaft die aktuellen Arbeiten von Su *et al.*. Sie berichten über eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung zwischen zwei Arylcarbonsäuren, welche eine große

Anwendungsbreite beim Aufbau von asymmetrischen Biarylen aufweist.^[25] Die Synthese von Biarylen durch Decarbonylierung von Alkyl/Alkenyl-Aryl-Ketonen stellt ebenfalls eine Alternative dar, jedoch verläuft diese Reaktion nicht enantioselektiv.^[26]

Von den bislang beschriebenen Konzepten völlig abweichende Methode sind Cycloadditionen, welche sehr effizient zur Darstellung von einer ganzen Reihe unterschiedlicher Biarylringe eingesetzt werden können. Die übergangsmetallkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen ermöglichen den Aufbau von ungewöhnlich substituierten Aromaten aus einfachen Bausteinen.^[27] Hier wird das Biarylgerüst aus kleineren, nicht aromatischen Bausteinen gebildet. Diese elegante, atomeffiziente und vielseitig funktionelle Gruppen tolerierende Synthesemethode erlaubt es, Bindungsknüpfungen selektiv zuzulassen und somit aromatische Carbo- und Heterocyclen in nur einem Schritt zu generieren. Ein häufig auftauchendes Strukturelement bei den Heterobiarylen sind die Pyridine, worauf nun auch der Fokus gerichtet wird.^[27c, 27g, 28] Die meisten pyridinenthaltenden Naturstoffe werden gegenwärtig jedoch meist ausgehend von kompletten Pyridinfragmenten durch übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen aufgebaut.^[29]

Historische Entwicklung der [2+2+2]-Cycloadditionen

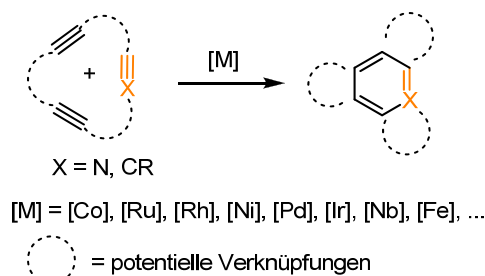
Die eher zufällige Entdeckung der Darstellung von Benzen aus Acetylen durch Berthelot im Jahre 1866 und die Synthese von Pyridin aus Acetylen und Blausäure von Sir William Ramsay zehn Jahre später waren die frühen Vorläufer einer anschließend einsetzenden systematischen Entwicklung.^[30] Die gezielte Trimerisierung bzw. Tetramerisierung von Acetylen durch Reppe, vor mehr als 60 Jahren, weckte schließlich das Interesse bei vielen synthetisch arbeitenden Chemikern. Je nachdem welcher Nickelkatalysator eingesetzt wurde, konnte selektiv entweder das Cyclotrimerisierungs- oder -tetramerisierungsprodukt erhalten werden (Schema 1.1, oberer Teil).^[31]



Schema 1.1 Synthesestrategien zum Aufbau von Cyclooctatetraen (**13**)

Besonders an dem Beispiel der Tetramerisierung von Acetylen wird deutlich, dass nun aufwändige Synthesewege umgangen werden konnten (Schema 1.1, unterer Teil). Ausgehend von dem Naturstoff Pseudopelletierin (**14**) gelang es durch eine Reihe verschiedener Umwandlungen - hauptsächlich basierend auf der Hoffmann-Eliminierung - nach insgesamt zehn Syntheseschritten, das gewünschte Cyclooctatetraen (**13**) mit einer Ausbeute von <10 % zu erhalten.^[32] Im Vergleich dazu ist bei der katalytischen Tetramerisierung von Acetylen zu **13**, welche auch industrielle Anwendung fand, in nur einem Schritt eine Ausbeute von 70 % erzielt worden.

Bis heute gibt es eine Vielzahl von Übergangsmetallen, die in komplexierter Form [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen katalysieren (Schema 1.2).^[27i] Oftmals handelt es sich dabei um Ruthenium-,^[27c, 33] Iridium-,^[34] Rhodium-,^[27m, 35] und Nickelkomplexe,^[36] die als Präkatalysatoren eingesetzt werden. Hervorzuheben ist hier das Cobalt, welches zu den Metallen gehört, dessen Organometallverbindungen am häufigsten in [2+2+2]-Cycloadditionen untersucht wurden und welche auch in der vorliegenden Arbeit eine herausragende Rolle spielen.^[27d, 27m, 37] Die Anwendung von Cobalt ist nicht nur auf Cycloadditionen beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf zahlreiche andere C-C-Knüpfungsreaktionen.^[37]



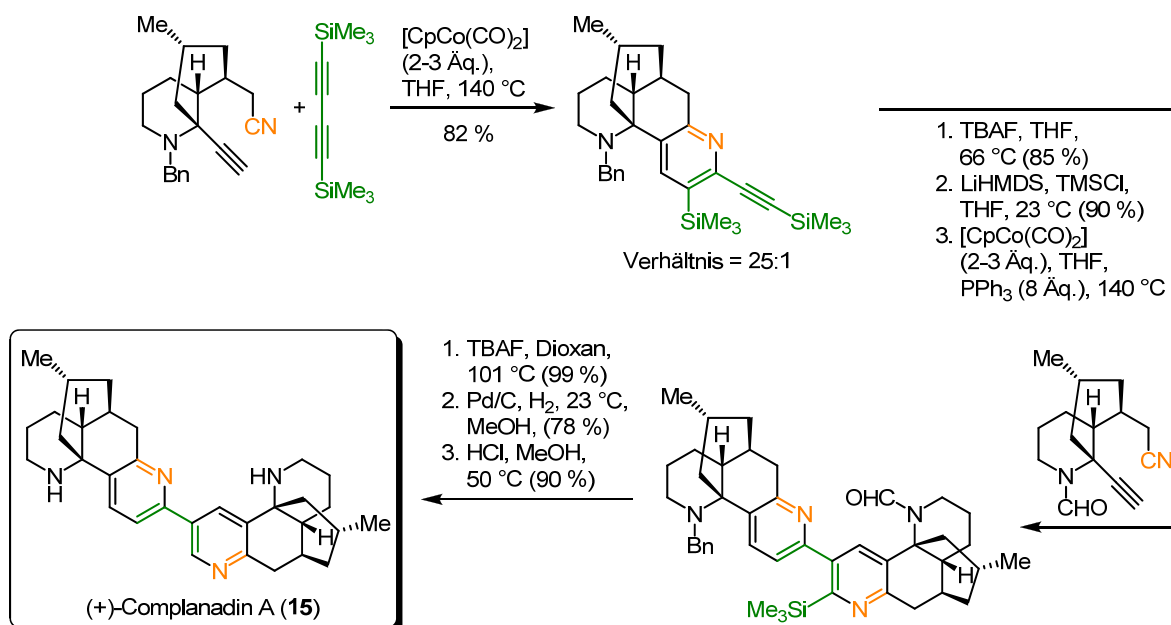
Schema 1.2 Übergangsmetallkatalysierte Cyclotrimerisierung

Die Präkatalysatorkomplexe der späten Übergangsmetalle, bei denen insbesondere die Mitglieder der Nebengruppe 9 in den [2+2+2]-Cycloadditionen eine erstaunliche Anwendungsbreite besitzen, werden oftmals auch als *in situ*-Katalysatorsysteme eingesetzt (Abb. 1.6).^[27a, b, 27d-f, 27o, 37a, 38] Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, Liganden enantiomerenrein einzusetzen, um somit chirale Katalysatorkomplexe *in situ* zu generieren und den Umweg über die präparative Darstellung solcher Komplexe zu vermeiden.

Nebengruppen		
8	9	10
Fe	Co	Ni
Ru	Rh	Pd
Os	Ir	Pt

Abb. 1.6 Übersicht über häufig eingesetzte Nebengruppenelemente bei [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen

Bei der Herstellung von Naturstoffen werden heute in einigen Schlüsselschritten cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen eingesetzt.^[27b] Ein sehr beeindruckendes Beispiel für die erstmalige publizierte Anwendung in der Naturstoffherstellung ist die Östronsynthese von Vollhardt *et al.*^[39] Als Präkatalysator wurde [CpCo(CO)₂] verwendet, das jedoch relativ hohe Temperaturen für die Reaktion benötigt. Auch bei der Herstellung des komplexen Naturstoffs (+/-)-Strychnin konnte die cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition erfolgreich angewendet werden und stellt damit eine Alternative zum sequenziellen Aufbau dar.^[40] Bei der Synthese des (+)-Complanadin A (**15**) gehört ebenfalls eine [2+2+2]-Cycloaddition zum entscheidenden Schlüsselschritt für den Aufbau des Moleküls (Schema 1.3). Diese Verbindung ist nicht nur hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität reizvoll,^[41] sondern auch aufgrund ihrer komplexen und relativ symmetrischen Struktur.^[42]



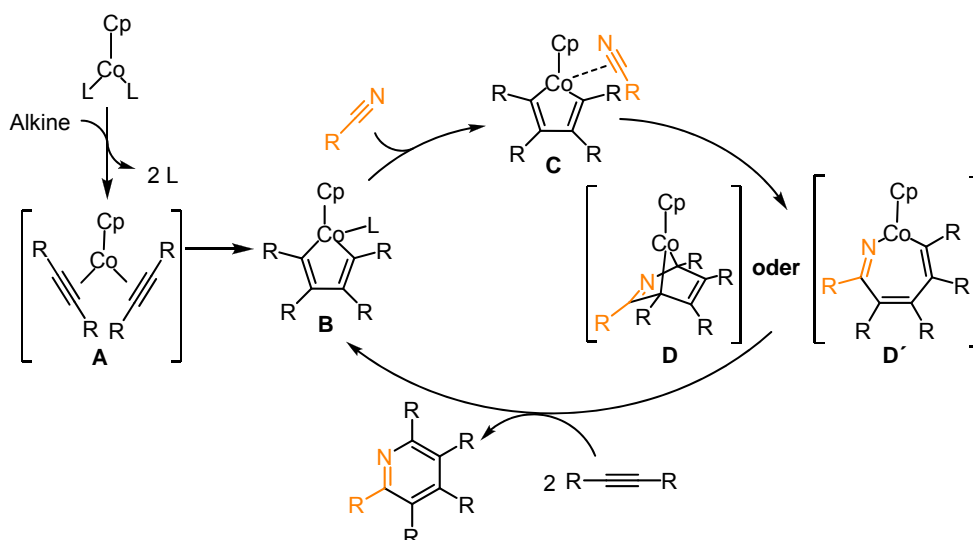
Schema 1.3 Wichtige Schlüsselschritte der Synthese von (+)-Complanadin A (15)

Die modernen Cyclotrimerisierungsreaktionen, basierend auf den Arbeiten von Vollhardt, Bönnemann und Wakatsuki, ermöglichen den Aufbau einer Vielzahl verschiedener Verbindungsklassen.^[43] Außerdem finden zusätzlich umweltfreundliche Lösungsmittel wie z. B. Wasser bei diesem Reaktionstyp Anwendung. Die Entwicklung einer Heterocyclotrimerisierung von Acetylen mit Nitrilen zu Pyridin in wasserhaltigen Lösungsmitteln fand bereits im Arbeitskreis von B. Heller *et al.* statt.^[44] In der Gruppe von Butenschön wurde eine cobaltkatalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen in wässrigen Medien beschrieben.^[45] Zudem berichtete die Forschungsgruppe um Wan kürzlich über rutheniumkatalysierte $[2+2+2]$ -Cycloadditionen von Diinen und Nitrilen in reinem Wasser.^[46]

Diskussion zum Mechanismus der cobaltkatalysierten Pyridinsynthese

Allgemeinen, systematische Zusammenfassungen zu den Untersuchungen hinsichtlich des Ablaufes und der Anwendung von Cyclotrimerisierungsreaktionen sind von Vollhardt bereits 1984 veröffentlicht worden.^[43c] Bei Cycloadditionsreaktionen, deren klassischer Anwendungsbereich die Darstellung von gesättigten und ungesättigten Carbocyclen sowie Heterocyclen ist, müssen grundsätzlich in inter- und intramolekulare Reaktionen unterschieden werden. Der genaue Mechanismus der $[2+2+2]$ -Cycloaddition zu Benzenderivaten ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine Reihe von DFT-Rechnungen zeigt, dass ausgehend vom Schlüsselintermediat Metallacyclopentadien Reaktionen mit der dritten Alkineinheit entweder über eine Insertionsreaktion oder formale $[4+2]$ -Cycloaddition verläuft.^[47] Ein besonderes Augenmerk soll jedoch an dieser Stelle auf

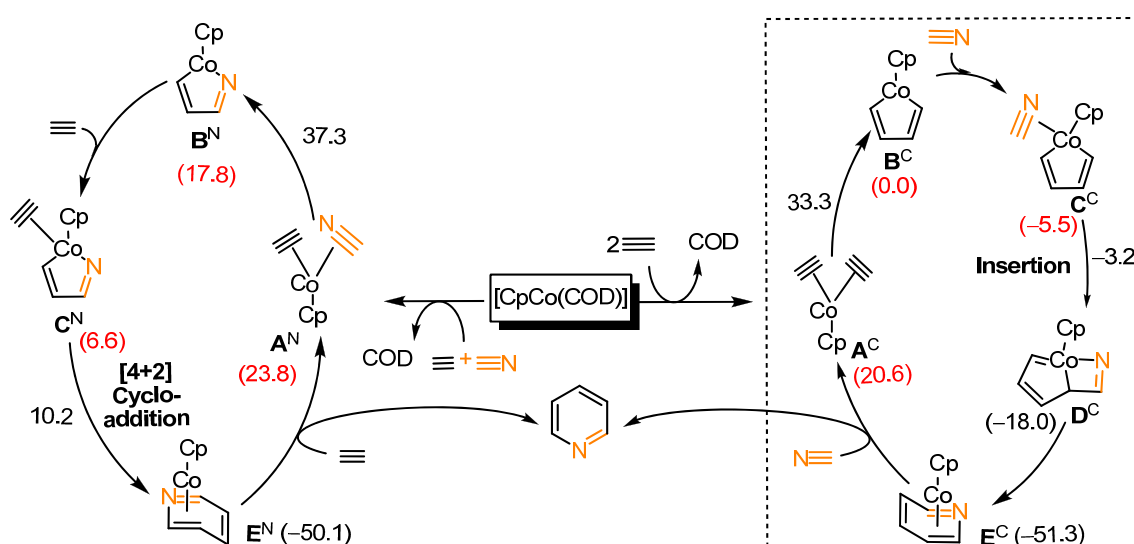
die cobaltkatalysierte Bildung von Pyridinen gelegt werden, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingehender diskutiert wird. Bei der Darstellung von Pyridinen ist der genaue Reaktionsverlauf ebenfalls nicht vollständig aufgeklärt.^[27c] Die bisher durchgeführten Untersuchungen zum Mechanismus der [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen mit Nitrilen zu Pyridinderivaten haben zur Etablierung der im Folgenden erläuterten Vorstellungen geführt (Schema 1.4). Im ersten Schritt wird in Abhängigkeit vom eingesetzten Präkatalysator die aktive Spezies als Rumpfkomples generiert. Die Aktivierung des relativ stabilen 18-Elektronen-Komplexes erfordert oftmals eine Zufuhr von Energie in Form von Wärme oder Einstrahlung von Licht. Die dann entstehende aktive Spezies (ein 14-Elektronen-Komplex) ist koordinativ sowie elektronisch ungesättigt und ermöglicht dadurch die Komplexierung der Substratmoleküle unter Bildung von Komplex **A**. Ein solcher Bisalkinkomplex ist für das Cobalt bislang noch nicht isoliert worden. Daraufhin können die koordinierten Substrate oxidativ cyclisiert werden und bilden den Metallacyclus **B**. Die formale Oxidationsstufe des Metallzentrums in **B** erhöht sich um zwei, wodurch nun ein Nitril koordinieren (**C**) und substituentenabhängig zum sechsgliedrigen Bicyclus **D** (via [4+2] Cycloaddition) oder zum siebengliedrigen Ring **D'** (via Insertion) weiter reagieren kann. Das Zielmolekül wird reaktiv vom Katalysatorkomplex eliminiert und das „CpCo“-Fragment steht wieder als aktive Spezies zur Verfügung.



Schema 1.4 Allgemeiner Katalysezyklus zur Darstellung von Pyridinen

Als Beweis für die Stichhaltigkeit des postulierten Mechanismus konnte ein Metallacyclopentadien **B** in der Gruppe von Vollhardt durch die Komplexierung eines 1,2-phenylenverbrückten Triins abgefangen und dessen Struktur röntgenkristallographisch aufgeklärt werden.^[48] Es wurden zusätzlich bereits einige quantenmechanische Rechnungen

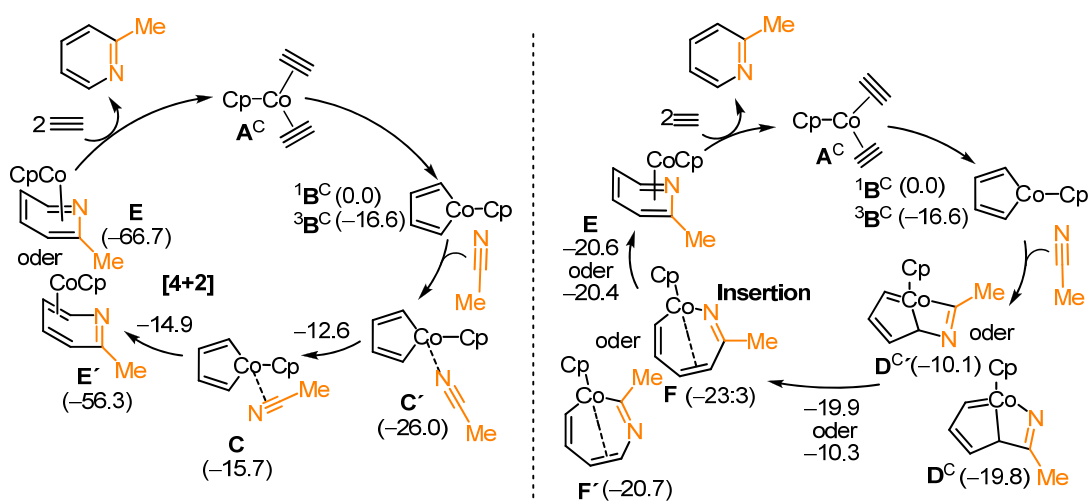
an den vermuteten Zwischenstufen zum Cyclus der Pyridinsynthese durchgeführt. In einer Veröffentlichung von Kirchner *et al.* sind zwei voneinander abweichende Reaktionswege für die Umsetzung von Acetylen und Blausäure quantenmechanisch berechnet worden (Schema 1.5).^[27c] Zu Beginn des Insertionszyklus wird das 1,5-Cyclooctadien (COD) durch zwei Acetylenmoleküle ersetzt und der Bisalkynkomplex **A^C** gebildet. Die anschließende oxidative Cyclisierung erzeugt den Metallacyclus **B^C**, welcher eine geringere freie Enthalpie als **A^C** besitzt. Dabei muss jedoch die etwas höher gelegene Energiebarriere des Übergangszustandes überwunden werden. Im Anschluss wird Blausäure in einer η^2 -Koordination gebunden und **C^C** gebildet. Daraufhin erfolgt die Insertion, wobei die Cobalt(V)-Spezies **D^C** entsteht, welche enthalpisch begünstigt ist. Die reduktive Eliminierung führt zur Bildung des η^4 -Pyridinkomplexes **E^C**. In diesem Schritt wird die größte Enthalpie frei (−51.3 kcal/mol). Die anschließende Abspaltung des Pyridinringes regeneriert den aktiven Katalysatorkomplex. Der zweite Reaktionspfad beginnt ebenfalls mit der Abspaltung des CODs, jedoch wird nun ein Acetylen- und ein Blausäure-Molekül komplexiert, um einen Acetylen-HCN-Komplex **A^N** zu bilden. Die oxidative Cyclisierung liefert den Cobaltaazacyclopentadienkomplex **B^N**, mit einer wesentlich höheren freien Enthalpie im Vergleich zur Bildung von **B^C**. Die weitere Komplexierung der zweiten Acetyleneinheit ergibt den Komplex **C^N**, woraus anschließend durch eine [4+2]-Cycloaddition **E^N** entsteht. Ein Vergleich dieser beiden Cyclen verdeutlicht, dass der theoretische Verlauf mit anfänglicher Koordination von zwei Acetyleneinheiten bevorzugt wird (Schema 1.5, rechte Seite).



Schema 1.5 Intermediate und Mechanismus der cobaltkatalysierten Pyridinsynthese durch [2+2+2]-Cyclootrimerisierung^F

^F Die Werte für ΔG sind in kcal mol^{-1} angegeben, die Werte über den Pfeilen stehen für berechnete Übergangszustände.

Neuere DFT-Rechnungen zur [2+2+2]-Cycloaddition von Koga *et al.* simulieren eine Cyclotrimerisierung von Acetylen und Acetonitril (Schema 1.6, linke Seite).^[49] Diese quantenmechanischen Berechnungen beinhalten eine 18-Elektronen-Spezies im Singulettzustand, als auch einen 16-Elektronen-Komplex im Triplettzustand. Hier zeigt sich, dass das Metallacyclopentadien-Intermediat im Triplettzustand $^3\mathbf{B}^C$ mit dem Nitril reagiert und den η^1 -Komplex \mathbf{C}' im Singulettzustand bildet. Im Anschluss daran kommt es zu einer Änderung der Haptizität und es formt sich der η^2 -Komplex \mathbf{C} . Später erfolgt hier die [4+2]-Cycloaddition, wonach demzufolge \mathbf{E}' bzw. \mathbf{E} entstehen.



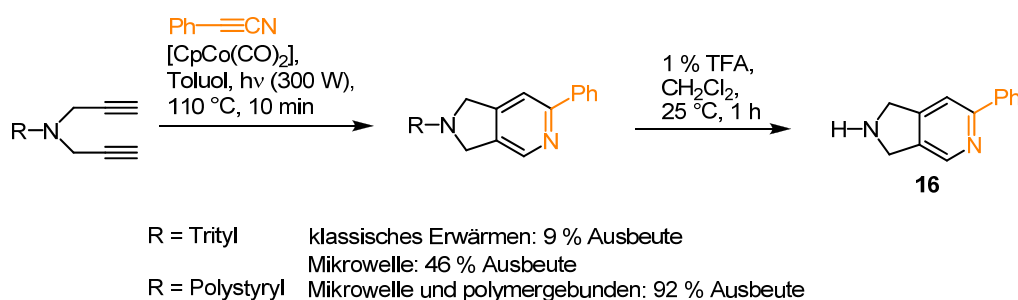
Schema 1.6 Quantenmechanisch berechnete Energiewerte für erwartete Zwischenzustände in der [4+2]-Cycloaddition und Insertionsreaktion^G von Koga *et al.*^[49]

Beim Reaktionspfad mit Insertion des Alkins in den Metallacyclus bilden sich zwei regioisomere Komplexe \mathbf{D}^C und $\mathbf{D}^{C'}$, die über zwei Intermediate den Komplex \mathbf{E} ergeben (Schema 1.6, rechte Seite). Dabei müssten jedoch die Zwischenstufen der jeweiligen Cobaltaazacycloheptadiene \mathbf{F} und \mathbf{F}' durchlaufen werden. Da es laut den durchgeführten quantenmechanischen Berechnungen nicht ohne Weiteres möglich ist, \mathbf{B}^C und \mathbf{D}^C bzw. $\mathbf{D}^{C'}$ zu verbinden, wird der Insertionsreaktionspfad in diesem Fall nach den berechneten Energiewerten für unvorteilhaft bewertet. Der postulierte Mechanismus zur Bildung von 2-Methylpyridin in der Arbeitsgruppe von Koga *et al.* hat gezeigt, dass die *end-on*-Koordination \mathbf{C}' des Nitrils die energetisch bevorzugte Anordnung ist. Diese besitzt die Fähigkeit in die *side-on*-Anordnung \mathbf{C} überzugehen, da die beiden Formen sich nur durch eine sehr kleine Energiebarriere von 10.3 kcal/mol unterscheiden.^[49] Durch die *side-on*-Koordination \mathbf{C} wird die Co-N-Bindung aufgeweitet, wodurch eine [4+2]-Cycloaddition zur Bildung des Cobaltaazacycloheptatriens \mathbf{F}/\mathbf{F}' erleichtert wird. Diese Reaktion ist ein

^G Die angegebenen Energiewerte sind in kcal mol⁻¹ berechnet.

exothermer Prozess mit einer äußerst geringen Aktivierungsenergie. Auch die reduktive Eliminierung ist ein freiwillig ablaufender Prozess, sodass der Cyclus geschlossen und das Cycloadditionsprodukt freigesetzt werden kann. Die Debatte über die Intermediate und der entsprechenden Singulett-Triplett-Übergänge ist und bleibt Gegenstand aktueller Diskussionen.^[50]

In einer aktuellen Veröffentlichung von Pietro und García zu DFT-Studien wurden quantenmechanische Rechnungen zu cobaltkatalysierten Cyclotrimerisierungsreaktionen durch Mikrowellenbestrahlung durchgeführt.^[51] Dabei stehen die σ -Donoreigenschaften von Lösungsmitteln und Liganden im Mittelpunkt der Untersuchungen. Wie in Schema 1.7 erkennbar ist, kann durch die Verwendung von Mikrowellenstrahlung im Vergleich zum rein thermischen Erwärmen eine Erhöhung der Ausbeute an **16** erzielt werden. Durch die Immobilisierung des Diins auf einem Polystyrolharz ergab sich eine exzellente Ausbeute von 92 % und eine hohe Reinheit nach der Abspaltung des Produktes vom Polymerharz.



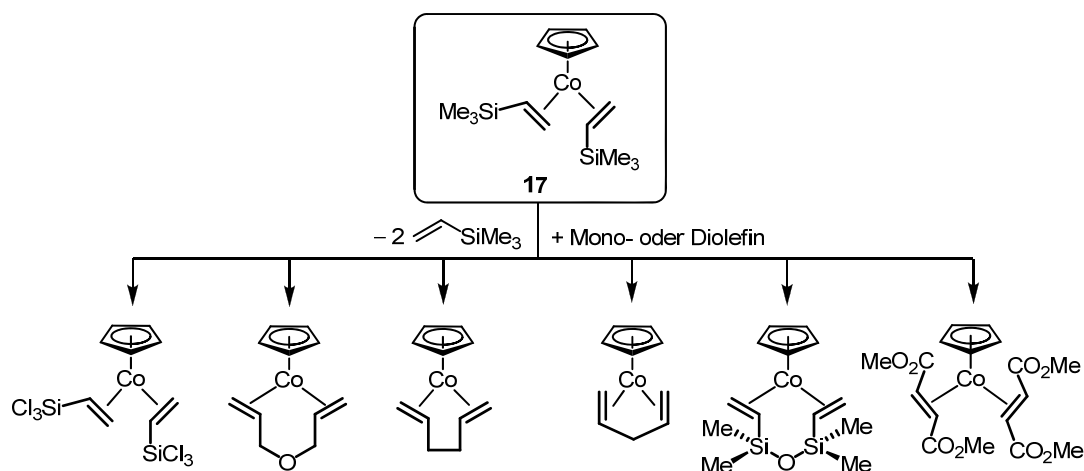
Schema 1.7 Mikrowellenvermittelte, polymergebundene Synthese von geschützten Pyridinen

Obwohl die thermischen, unkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen symmetriee erlaubt und in den meisten Fällen stark exotherme Prozesse sind,^[52] wie es sich mit Bensons Tabellen berechnen lässt,^[53] gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele dafür. Aus den hohen Entropien, die bei der Vereinigung von zwei oder mehreren Molekülen zu einem Produkt auftreten und die dadurch resultieren großen Aktivierungsenergien, die überwunden werden müssen, sind rein thermische [2+2+2]-Cycloadditionen selten.^[54]

Gegenüberstellung von thermisch und photochemisch induzierten Cycloadditionen

Die auf Cobalt-basierenden Präkatalysatorkomplexe erfordern unterschiedliche Reaktionsbedingungen, um aktiviert zu werden. Es gibt sehr reaktive Komplexe, wie z. B. den sogenannten Jonas-Komplex $[\text{CpCo}(\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2)_2]$, der schon bei verhältnismäßig tiefen Temperaturen (ca. $-20\text{ }^\circ\text{C}$) und ohne Einstrahlung von Licht die Ethenliganden abspaltet und somit die benötigten Koordinationsstellen freigibt. Bei anderen Komplexen, wie z. B.

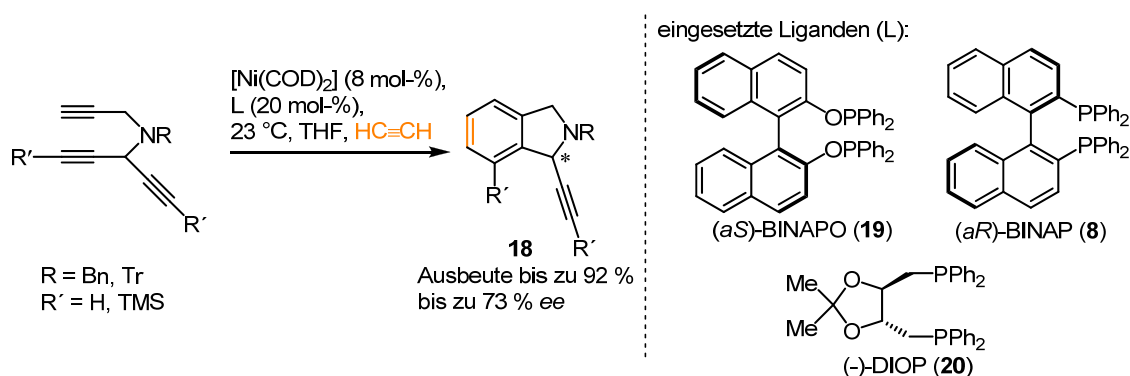
[CpCo(COD)], sind aufgrund der höheren Komplexstabilitäten deutlich größere Mengen an Energie erforderlich, um das COD als Neutralliganden abzuspalten. Bei Reaktionen mit diesem Präkatalysatorkomplex wird häufig sichtbares Licht in die Reaktionslösung eingestrahlt, um die aktive Spezies bei tiefen Temperaturen (ca. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) zu bilden. Für die Aktivierung hat sich die homogene Photokatalyse als eigene Synthesestrategie entwickelt.^[55] Wieder andere Komplexe, wie z. B. [CpCo(CO)₂], benötigen hohe Temperaturen, um die gewünschte Reaktion zu katalysieren.^[56] Das Ziel bei der Synthese neuartiger Komplexe ist es demnach, stabile, jedoch auch reaktive Metallkomplexe darzustellen. Der Präkatalysatorkomplex [CpCo(H₂C=CHSiMe₃)₂] (**17**), der schon bei sehr tiefen Temperaturen (-20 bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) in sehr kurzer Zeit (einigen Minuten) Cycloadditionen katalysiert und in einer Lösung gut gehandhabt werden kann, stellt damit den derzeit aktivsten Cobalt-Komplex dar.^[57] Ausgehend von **17** konnten zusätzlich eine Reihe strukturell ähnlicher Cobaltkomplexe durch einfache Substitution, in den meisten Fällen mit quantitativer Ausbeute, erhalten werden, deren einfache Synthese auf anderem Wege bislang nicht möglich war (Schema 1.8).



Schema 1.8 Darstellung von Cobaltkomplexen durch eine Substitutionsreaktion ausgehend von Komplex **17**

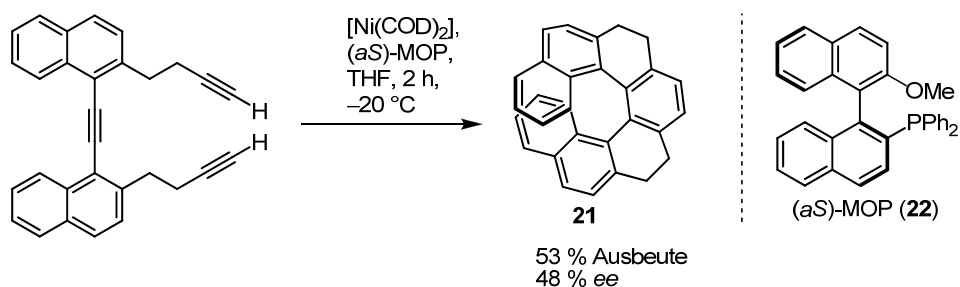
Chirale Induktion bei [2+2+2]-Cycloadditionen

Die übergangsmetallkatalysierten Cycloadditionsreaktionen, unter Berücksichtigung der Stereoselektivität, bilden seit fast zwanzig Jahren ein faszinierendes und herausforderndes Forschungsgebiet.^[43d, 58] Ein erstes Beispiel zu enantioselektiven [2+2+2]-Cycloadditionen wurde von Sato und Mori *et al.* publiziert.^[59] Sie berichten über die enantioselektive Desymmetrisierung von Triinen zur Synthese von Isoindol- und Isochinolinderivaten (Schema 1.9). Diese Derivate sind durch nickelkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen mit den chiralen Liganden BINAP (**8**), BINAPO (**19**), und DIOP (**20**) erhalten worden.



Schema 1.9 Synthese von Isoindol- und Isochinolinderivaten nach Sato und Mori *et al.*^[59]

In nachfolgenden Arbeiten haben von Stará *et al.* eine intramolekulare Cycloaddition von Triinen zu helicenähnlichen Molekülen, wie z. B. Verbindung **21** (Schema 1.10), beschrieben worden.^[60] Die Zugabe eines chiralen Liganden, wie (*S*)-MOP (**22**), zu einer Lösung von [Ni(COD)₂] und dem Substratmolekül führte schon bei sehr tiefen Temperaturen zum asymmetrischen Produkt **21**.



Schema 1.10 Synthese zur Darstellung von helicenähnlichen Molekülen

Die Gruppe von B. Heller hat sich schon seit geraumer Zeit mit der cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloaddition zur Darstellung von Hetero-/Biarylen und deren enantiomerenreiner Synthese beschäftigt.^[28c, 44, 61] Es wurde über die einfache und racemisierungsfreie Umwandlung von chiralen Nitrilen zu Pyridinderivaten berichtet.^[61d, 61f] Die in Abbildung 1.8

aufgeführten Cobaltkomplexe **23-27** stellen die ersten systematisch präparierten chiralen Cobalt-Komplexe dar, welche in asymmetrischen cobaltkatalysierten Cycloadditionen eingesetzt werden.^[61a, 61e, 61g] Die chirale Induktion erfolgt in der Katalyse durch die sogenannten Steuerliganden, da diese während der Cycloaddition am Cobaltzentrum verbleiben und somit die gewünschte Konfiguration induzieren.

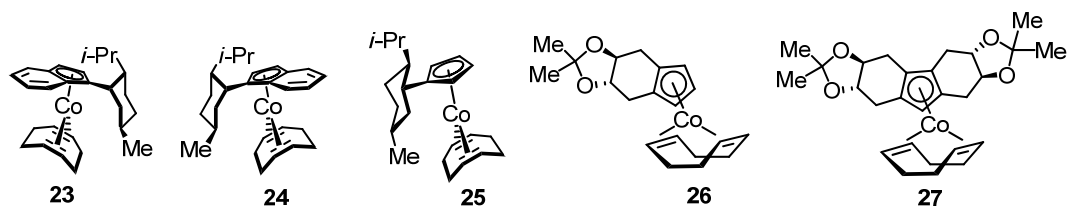
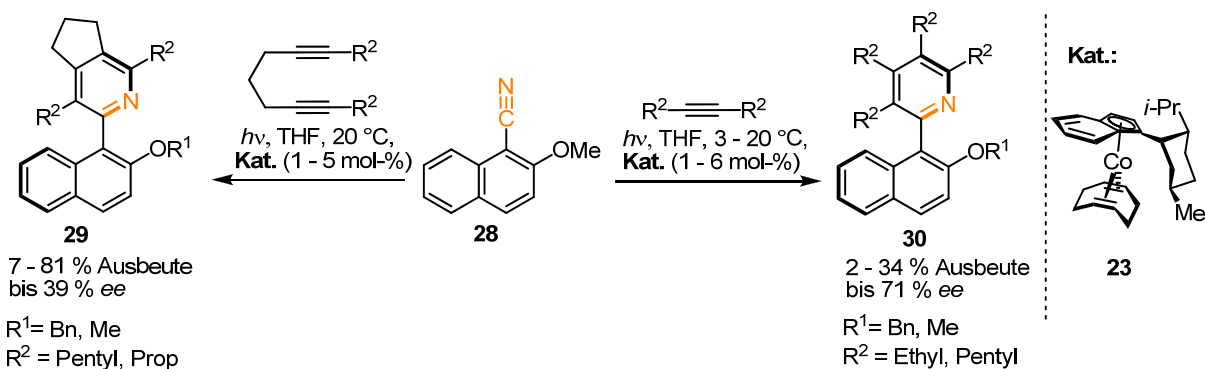


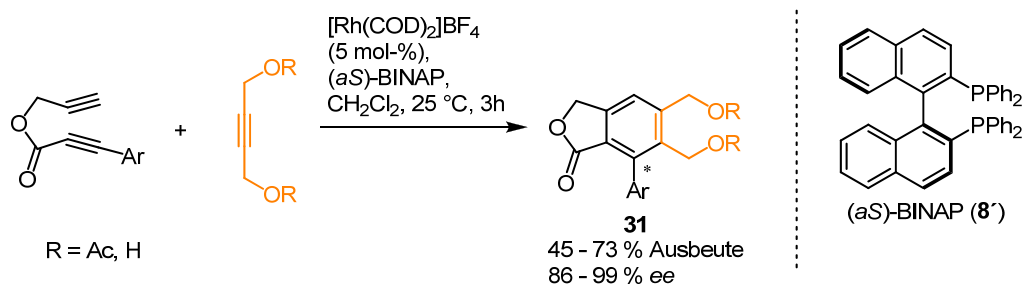
Abb. 1.8 Verschiedene chirale Cobalt(I)-Präkatalysatorkomplexe von B. Heller^[61a, 61e, 61g]

Die asymmetrische Kreuzcyclotrimerisierung von internen Alkinen und Diinen mit verschiedenen Naphthonitrilen (**28**) konnte erstmalig mit chiralen Cobalt(I)-Komplexen wie **23** durchgeführt werden (Schema 1.11).^[61h] Die Cycloadditionsprodukte **29** bzw. **30** wurden mit Selektivitäten von bis zu 71 % *ee* erhalten. In einer weiteren Publikation ist über katalytische asymmetrische Cyclotrimerisierungen von phosphorfunktionalisierten Alkinen mit gasförmigem Acetylen berichtet worden.^[61j] Dabei hat man Ausbeuten von bis zu 80 % und Selektivitäten nach Umkristallisation von bis zu 99 % *ee* isoliert.



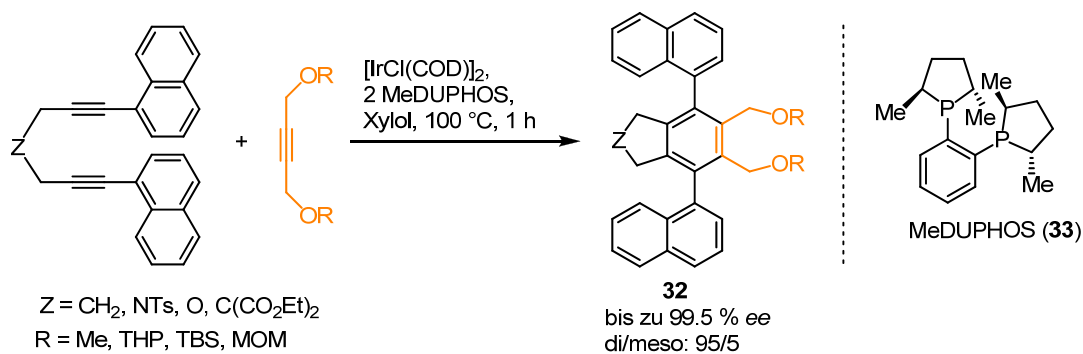
Schema 1.11 Asymmetrische Cycloaddition interner Alkine mit Naphthonitrilen

Die Gruppe von Tanaka beschäftigt sich ebenfalls seit einiger Zeit mit enantioselektiven [2+2+2]-Cycloadditionen.^[27o] Hier werden in der Regel kationische Rhodium(I)/Bisphosphan-Komplexe eingesetzt. Dabei handelt es sich um *in situ*-Katalysatorsysteme, die man durch vorherige Hydrierung aktiviert. Diese Katalysatorsysteme sorgen für eine hohe chemo-, regio- und enantioselektive Verknüpfung der jeweiligen Eduktmoleküle (**31**) und ermöglichen eine große Anwendungsbreite (Schema 1.12).^[62]



Schema 1.12 Enantioselective rhodiumkatalysierte Cycloaddition zur Synthese von axial-chiralen Biarylen

Arbeiten von Shibata *et al.* zeigten, dass die enantioselective, iridiumkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition in hohen Ausbeuten möglich ist.^[63] Die Verwendung von chiralen Phosphorliganden, wie z. B. MeDUPHOS (**33**), führten in sehr guten Stereoselektivitäten und Ausbeuten zu den Cycloadditionsprodukten **32** (Schema 1.13).



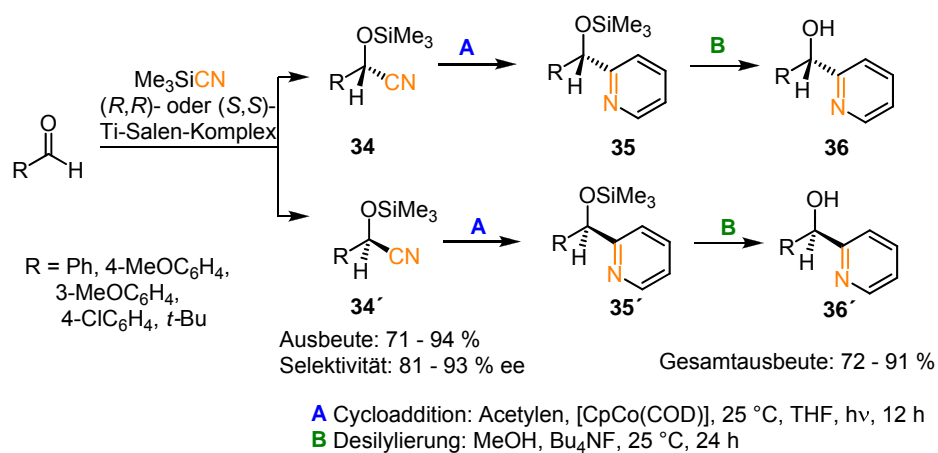
Schema 1.13 Beispiel für die diastereoselektive Synthese nach Shibata^[63]

Zusammenfassend lässt sich die Feststellung machen, dass das Interesse an diesen grundlegenden und neuartigen Synthesen von axial-chiralen Biarylen im Bereich der wissenschaftlichen und pharmazeutischen Forschung derzeit sehr groß ist.^[64]

2 Aufgabenstellung

Ausgehend von den in der Einleitung geschilderten Ergebnissen ergaben sich neue Fragestellungen hinsichtlich der Anwendungsbreite der asymmetrischen cobaltkatalysierten Cyclotrimerisierung zur Darstellung von chiralen Heterocyclen. In der vorliegenden Arbeit sollen neue Aspekte der cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloaddition experimentell untersucht und anschließend diskutiert werden.

Vorangestellte, grundlegende Untersuchungen zeigten, dass vorher eingeführte chirale Funktionen während des Cycloadditionsprozesses erhalten bleiben.^[61k] Diese Konservierung der Chiralität konnte bei der Synthese von chiralen Pyridylalkoholen (**36/36'**), im Rahmen eines zweistufigen Cyanierungs-Cyclotrimerisierungsprozesses, festgestellt werden (Schema 2.1). Im ersten Reaktionsschritt wurde eine asymmetrische Cyanosilylierung mit einem chiralen Titan-Salen-Komplex zur Bildung von **34/34'** durchgeführt. Bei der darauffolgenden Cyclotrimerisierung mit Acetylen erfolgte der Aufbau der substituierten Pyridinringe **35/35'** und die anschließende Entschützung lieferte chirale Pyridylalkohole (**36/36'**). Die guten Gesamtausbeuten dieser Sequenz lagen abhängig von den Substituenten R zwischen 72 und 91 %, wobei die durch den Titan-Salen-Komplex eingeführten sehr guten Selektivitäten bis zu 93 % *ee* betrugen.



Schema 2.1 Zweistufige stereoselektive Cyanierungs-Cyclotrimerisierungs-Reaktionssequenz

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen standen im Fokus dieser Arbeit zunächst Reaktionen zwischen Naphthyldiinen und Nitrilen mit unterschiedlichen sterischen sowie elektronischen Eigenschaften (**R**), wobei Enantioselektivitäten durch den chiralen Präkatalysatorkomplex **23** erzielt werden sollten. Bei den Naphthyldiinen interessierten insbesondere der Einfluss von Substituenten in 2-Position (**R'**) des Naphthylringes und die unterschiedlichen Alkyl-Spacer (**Y**) zwischen den beiden Alkinfunktionen, die später den unsubstituierten, gesättigten Ring im Rückgrat des Heterobiaryls bilden (Abb. 2.1).

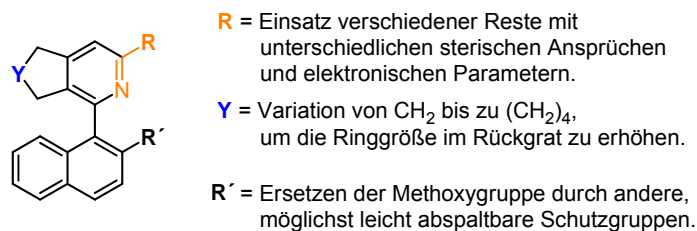


Abb. 2.1 Überlegungen zur Variation am Heterobiarylsystem

Auf der Grundlage von experimentellen Befunden, bei denen die Darstellung von unsubstituierten Fünfringen im Rückgrat des Pyridins in guten Ausbeuten realisiert werden konnte, sich aber keine Enantioselektivitäten ergaben, rückten diese in den Blickpunkt der Untersuchungen. (Abb. 2.2).

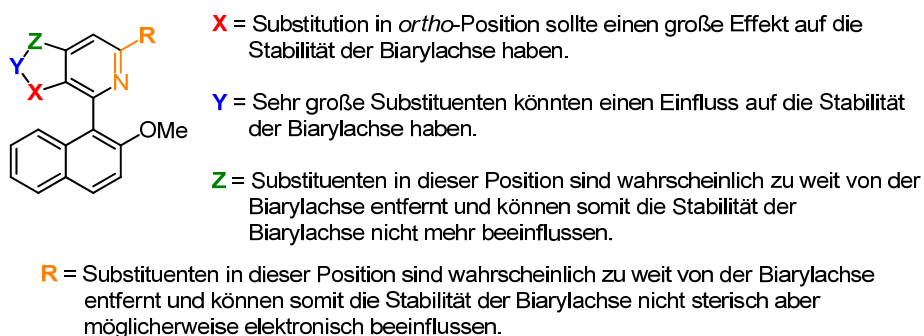


Abb. 2.2 Potentielle Auswirkungen von Substituenten an den gekennzeichneten Stellen

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die chirale Achse der Hetero-/Biaryle ein herausragendes Strukturelement. Besonders bei der Atropisomerie erfolgt durch Substituenten, die meist einen besonderen sterischen Anspruch besitzen, eine Stabilisierung und eine damit verbundene Erhöhung der Rotationsbarriere um die chirale Achse. Es war zu vermuten, dass Substituenten in *ortho*-Position **X** zur Biarylverknüpfung des Pyridinrings einen signifikanten Effekt auf die Stabilität der chiralen Achse haben. Besonders sterisch anspruchsvolle Substituenten in *meta*-Stellung **Y** sollten eine Erhöhung der Rotationsbarriere bewirken können. Eine Veränderung im Bereich des Rückgrates (bei **Z**) dürfte keine

Auswirkung auf die Rotationsbarriere des gebildeten Heterobiarylsystems besitzen. Der Einfluss des Restes **R** am Nitril sollte ebenfalls im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen ermittelt werden. Zur Einschätzung der Stabilität der chiralen Achse wurde als Analysemethode die dynamische chirale HPLC gewählt, da hier das Verhalten bei Temperaturerhöhung studiert werden kann. Ein großer Schwerpunkt lag folgerichtig anfangs auf der Synthese neuer Diene, wobei die Darstellung einer Bandbreite von unterschiedlichen symmetrischen und unsymmetrischen Grundstrukturen im Fokus stand (Abb. 2.3). Eine genauere Betrachtung und anschließende Modifikation der Kupplungsreaktion von symmetrischen Diinen mit dem jeweiligen Naphthylderivat könnte die Effektivität dieser Synthesemethode verbessern.

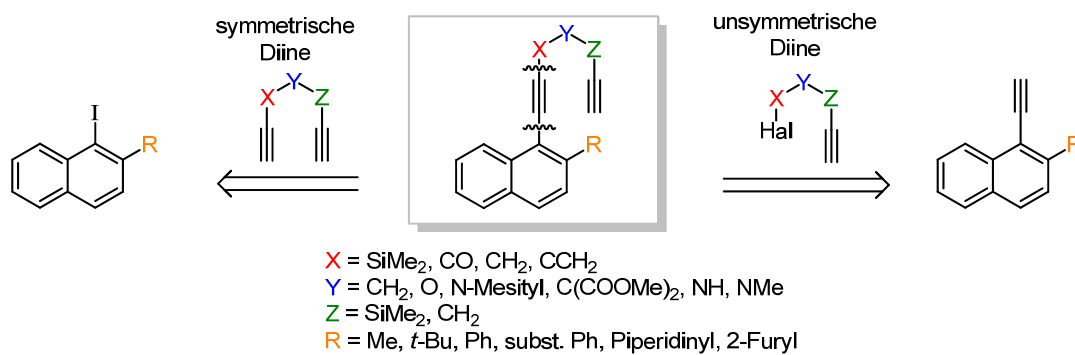


Abb. 2.3 Retrosynthetische Vorbetrachtungen zum Aufbau neuer Heterobiarylringssysteme

Bei den photokatalytisch durchgeführten [2+2+2]-Cycloadditionen ist die genaue Rolle des eingestrahlten Lichtes noch nicht geklärt, weshalb Untersuchungen zur Abhängigkeit von der Lichtquelle und deren Effekt ebenso im Blickpunkt dieser Arbeit stehen.

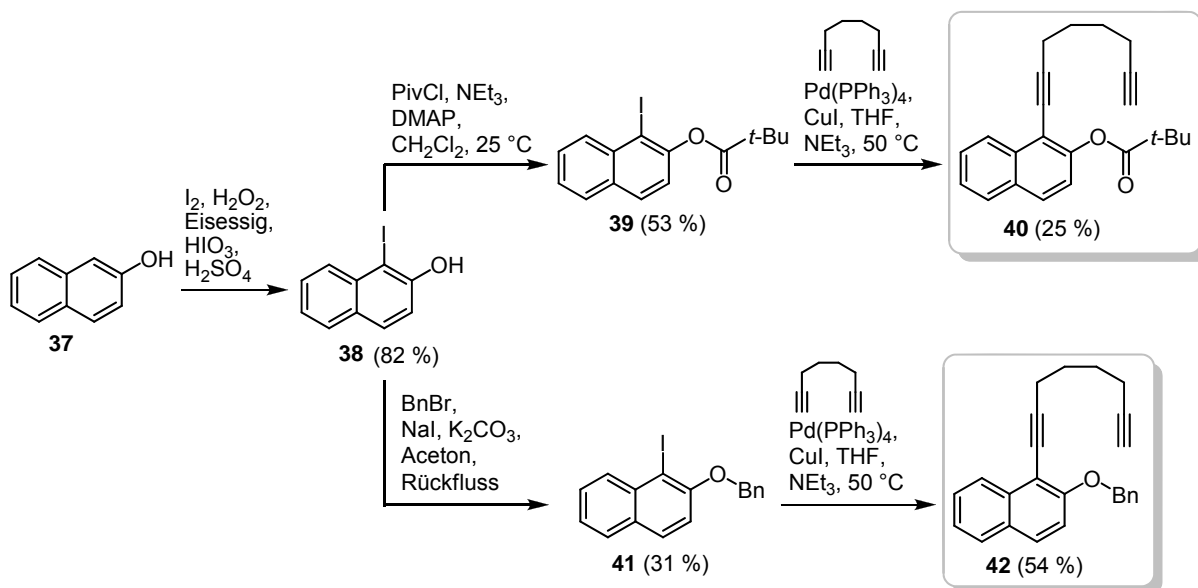
3 Substratsynthesen

3.1 *Aufbau neuer Naphthylidene als potentielle Substrate für Cycloadditionen*

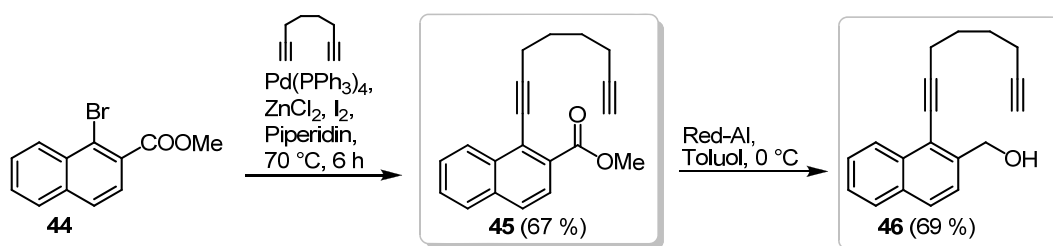
Als Voraussetzung für die Bearbeitung der Thematik mussten anfangs neue Edukte als potentielle Substrate für die photoassistierte cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition synthetisiert werden. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung einer Reihe von Naphthylderivaten aus symmetrischen Diinen beschrieben, wobei die Kettenlängen der Alkyl-Spacer der Diene und die in 2-Position am Naphthylring angebunden Gruppen variieren. Zusätzlich sollten verschiedene Funktionalitäten eingeführt und somit unsymmetrische Diinderivate aufgebaut werden. Im Folgenden werden die einzelnen Synthesen genauer erläutert.

3.1.1 **Synthese von 1,7-Octadien-Naphthylverbindungen**

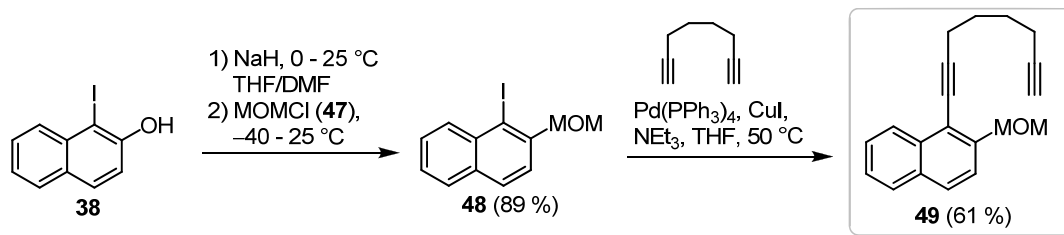
Vorangestellte Untersuchungen zur Darstellung von axial-chiralen Isochinolinderivaten in der Gruppe von B. Heller erfolgten an methoxygeschützten Naphthylringen.^[28c, 61h] Aufbauend auf diesen Ergebnissen war die Kupplung von 1,7-Octadien mit unterschiedlich geschützten 2-Naphthylderivaten als Variation zu vorher betrachteten Systemen zunächst Schwerpunkt der synthetischen Untersuchungen. Dabei sollten die Auswirkungen der Vergrößerung des sterischen Anspruchs der Gruppe in 2-Position des Naphthylringes in Beziehung zu den Ausbeuten der Cycloadditionsreaktionen und den dort erhaltenen Selektivitäten gesetzt werden. Das 1-Iod-2-hydroxynaphthalin (**38**) wurde aus dem 2-Hydroxynaphthalin (**37**) synthetisiert (Schema 3.1). Die Schützung der Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid bzw. Benzylbromid ergab die jeweiligen 1-Iodnaphthylverbindungen **39** und **41**. Eine anschließende Sonogashira-Kupplung mit 1,7-Octadien (**43**) lieferte dann in beiden Fällen die Ausgangsverbindungen **40** und **42** für die [2+2+2]-Cycloaddition. Die hier angewendete Methode der Sonogashira-Kupplung erlebte in den letzten Jahren einen gewaltigen Aufschwung und hat sich zu einer häufig verwendeten Synthesestrategie für C_{sp2}-C_{sp}-Knüpfungen entwickelt.^[65]


 Schema 3.1 Syntheserouten zur Darstellung von Diin **40** und **42**

Die Verbindung **45** wurde durch eine Sonogashira-Kupplung von 1-Brom-2-carboxymethylnaphthalin (**44**)^[66] mit 1,7-Octadiin (**43**) dargestellt. Die Naphthylverbindung **45** war gleichzeitig Edukt für die Synthese von **46**, bei der eine Reduktion mittels Red-Al das Diin in guten Ausbeuten lieferte (Schema 3.2).


 Schema 3.2 Syntheserouten zur Darstellung der Diene **45** und **46**

Ausgehend von **38** konnte die Schützung der Hydroxylgruppe, durch den Einsatz von Methoxymethylchlorid (**47**), in guten Ausbeuten realisiert werden. Diese Schutzgruppe wurde ausgewählt, um eine einfache Entschützung zu ermöglichen. Die Sonogashira-Reaktion von **48** mit 1,7-Octadiin (**43**) ergab dann die Zielverbindung **49** (Schema 3.3).

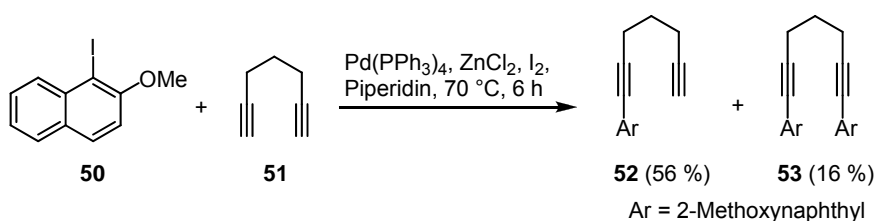


Schema 3.3 Synthese des MOM-geschützten Naphthyldiins **49**

Diese fünf Verbindungen, welche in 2-Position über Gruppen mit unterschiedlichen Funktionalitäten und sterischen Ansprüchen verfügen, sind in anschließenden photochemischen cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen untersucht worden.

3.1.2 Optimierung der Aryldiin-Synthese beim Einsatz symmetrischer Diine

Da die Synthese verschiedener Diinderivate ein wichtiger Schwerpunkt dieser Arbeit ist, wird in diesem Zusammenhang nach einer Verbesserung von bisher verwendeten Methoden gesucht.^[61h, 67] Die Kupplung von symmetrischen Diinen an das 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**) soll dabei genauer betrachtet werden. Diese Darstellung ist synthetisch gesehen eine Herausforderung, weil die jeweiligen Diine mit endständigen Alkineinheiten zwei Kohlenstoffatome gleicher Reaktivität besitzen. Es kommt daher oftmals zu einer zweifachen Kreuzkupplungsreaktion, die nur teilweise durch die Steuerung der Mengenverhältnisse der Substrate reguliert werden kann. Aufgrund dieser ungünstigen Atomökonomie^H wurde nach einer effektiveren Syntheseroute gesucht.

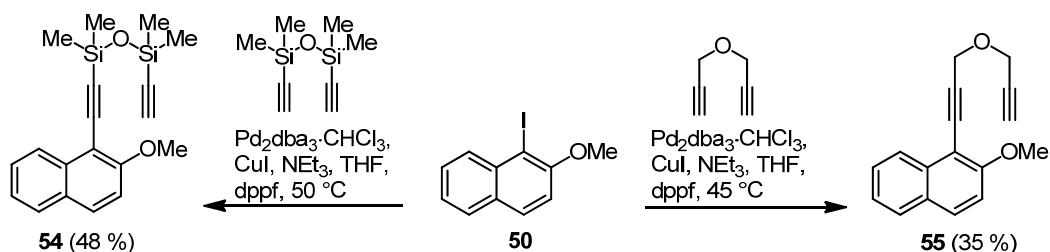


Schema 3.4 Sonogashira-Kupplung von **50** mit **51** und die Bildung von **52** sowie erheblicher Mengen des Nebenproduktes **53**

Bei der Kupplung des symmetrischen 1,6-Heptadiins (**51**) mit 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**) konnte durch die langsame Zugabe der aromatischen Verbindung mittels Spritzenpumpe die ungewünschte zweifache Kupplung zu **53** minimiert, jedoch nicht vollständig unterdrückt werden (Schema 3.4). Da Diine oftmals teure Substrate sind und bei dieser Synthesemethode

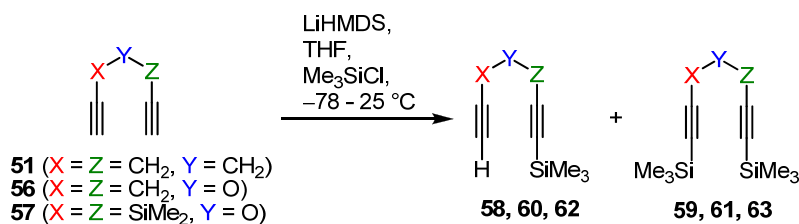
^H Als Atomökonomie wird der prozentuale Anteil, bezogen auf die Umwandlung der Eduktatome in Produktatome, in einer chemischen Reaktion bezeichnet.

im zweifachen Überschuss eingesetzt werden müssen, ist die Darstellungsmethode nicht für alle symmetrischen Diine optimal. Auch bei der Synthese von Verbindung **54** und **55** konnten nach Optimierungsversuchen nur Ausbeuten von ca. 50 % erzielt werden (Schema 3.5), sodass es eine neue Methode ohne erhebliche Nebenproduktbildung zu entwickeln galt.



Schema 3.5 Darstellung der symmetrischen Diine **54** und **55**

Da sich die direkte Umsetzung der beiden Substrate teilweise als problematisch erwiesen hat, sollte durch die temporäre Einführung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe eine Effektivitätserhöhung zu erwarten sein. Die selektive Schützung einer Alkinfunktion konnte, mittels einer in der Literatur beschriebenen Methode, mit guten Ausbeuten durchgeführt werden (Tab. 3.1).^[68] Bei den drei untersuchten Diinen wurden unterschiedliche Verhältnisse der einfach- und zweifachgeschützten Diine erhalten. Beim 1,6-Heptadiin (**51**) ist das gewünschte einfachgeschützte Diin mit dem größten beobachteten Überschuss, einem Verhältnis von ca. 4:1 des einfachgeschützten Diins **58** zur zweifachgeschützten Verbindung **59**, erhalten worden (Tab. 3.1, Eintrag 1). Die Variation der CH₂-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom zwischen den beiden Dreifachbindungen führte zu einer Verschlechterung des Verhältnisses vom einfach- **60** zum doppeltgeschützten Diin **61** (Tab. 3.1 Eintrag 2). Wie aus Eintrag 3 in Tabelle 3.1 ersichtlich, kommt es abermals zur Verringerung der Ausbeute, sodass einfach- **62** und zweifachgeschütztes Diin **63** fast zu gleichen Anteilen vorliegen. Hier wurde jedoch mit wesentlich geringeren Mengen gearbeitet, was möglicherweise ein wichtiger Einflussfaktor bei dieser Reaktion sein kann.

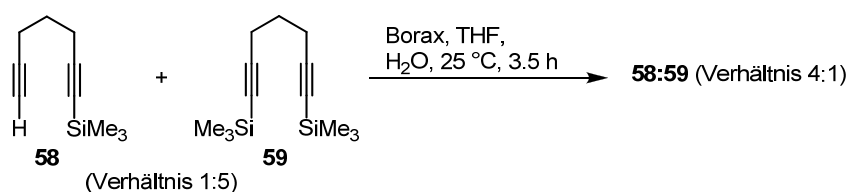


Eintrag	Verbindung	Ausbeute ^a / Verhältnis einfach: doppelt ^b
1	X = Z = CH ₂ , Y = CH ₂ (51)	79 % / 3.6:1 (58:59)
2	X = Z = CH ₂ , Y = O (56)	69 % / 2.3:1 (60:61)
3	X = Z = SiMe ₂ , Y = O (57)	38 % / 1.1:1 (62:63)

^a Isolierte Ausbeuten. ^b Das Verhältnis von einfach- und zweifach-silyliertem Diin wurde per ¹H-NMR-Analyse bestimmt.

Tab. 3.1 Selektive Einfachschätzung der Diene **51**, **56** und **57**

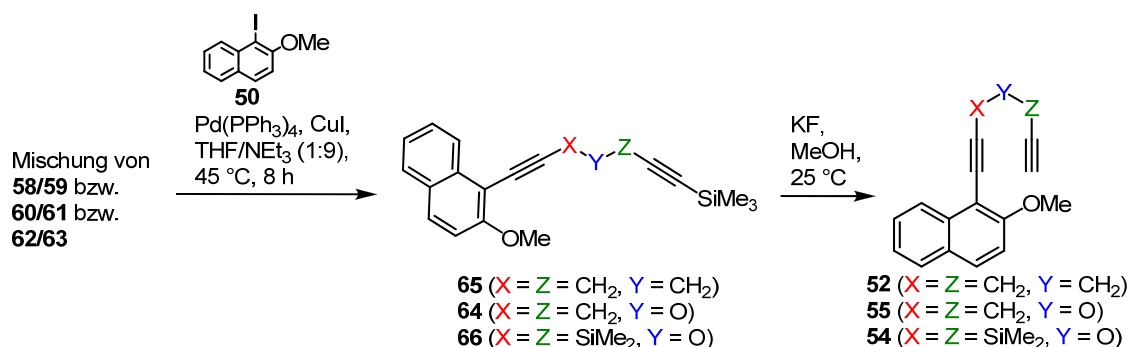
Eine Abtrennung der einfachgeschützten Diene war auf einfachem Wege nicht möglich, weshalb nach einer Methode zur selektiven Entschätzung der zweifachgeschützten Verbindung gesucht wurde. Diese selektive, einfache Abspaltung sollte nach einer beschriebenen Synthesemethode durchgeführt werden.^[69] Hierbei zeigte sich allerdings, dass die selektive Entschätzung einer Silylgruppe nur dann mit guten Ausbeuten ablief, wenn das doppelt silylierte Diin **59** bereits im großen Überschuss vorlag (Schema 3.6). Aufgrund dieser Feststellung konnte die einfachgeschützte Verbindung **58** auch in diesem Fall nur verunreinigt mit geringen Mengen des zweifach silylierten Diins **59** isoliert werden.



Schema 3.6 Selektive Entschätzung der zweifachgeschützten Verbindung **59**

Da eine Trennung der Diingemische nicht realisiert werden konnte, wurde das erhaltene Produktgemisch unmittelbar in der Sonogashira-Kupplung mit dem jeweiligen Aryliodid eingesetzt. Nach einigen Optimierungsversuchen ergab sich an einem ausgewählten Diingemisch (**60/61**) eine Ausbeute von 82 %. Wie in Tabelle 3.3 gezeigt wird, spielt hier das Verhältnis der Reaktionslösungsmittel eine entscheidende Rolle. Werden beide Lösungsmittel im gleichen Verhältnis eingesetzt, ergibt sich eine Ausbeute von 21 % (Tab. 3.2, Eintrag 2). Eine Verschlechterung der Ausbeute wurde bei Erhöhung des THF-Anteils (Tab. 3.2, Eintrag 1) registriert. Im Gegensatz dazu führte eine signifikante Vergrößerung des Triethylaminanteils (NEt₃) zu einer deutlichen Verbesserung der Ausbeute (Tab. 3.2,

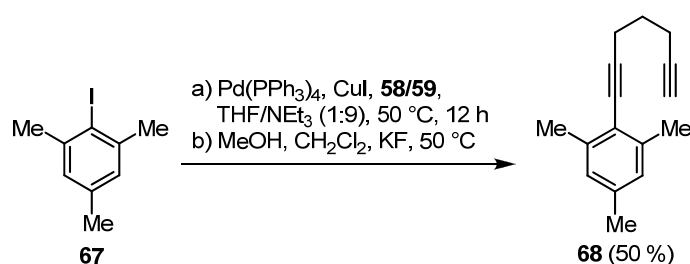
Eine Berechnung der Gesamtausbeute für die jeweiligen Reaktionssequenzen ergab bei zwei untersuchten Fällen eine Verbesserung im Vergleich zur normalen Kreuzkupplungsreaktion. Im Fall der Diine **51** und **56** konnte eine Ausbeutesteigerung von ca. 20 % erzielt werden (Tab. 3.4, Eintrag 1 - 2). Es wurden für **56** nun eine Ausbeute von 57 % und bei **51** sogar von 77 % erreicht, was im Vergleich zu den vorher erhaltenen Ausbeuten von 56 % und 35 % in jedem Fall eine erhebliche Steigerung darstellt. Für das Diin **57** kam es hingegen bei Betrachtung der Gesamtausbeute zu einer Verringerung (Tab. 3.4, Eintrag 3). Die Einfachschützungsreaktion war bei dieser Reaktionssequenz damit ein ausschlaggebender Faktor, welcher einen großen Einfluss auf die Effektivität dieser Methode hatte.



Eintrag	Diine	Ausbeute ^a (normale Kreuzkupplung)	Ausbeute ^a (Kreuzkupplung mit Entschützung)
1	X = Z = CH ₂ , Y = CH ₂ (51)	56 %	77 %
2	X = Z = CH ₂ , Y = O (56)	35 %	57 %
3	X = Z = SiMe ₂ , Y = O (57)	48 %	30 %
^a Isolierte Ausbeute, bezogen auf das 1-Iod-2-methoxynaphthalin.			

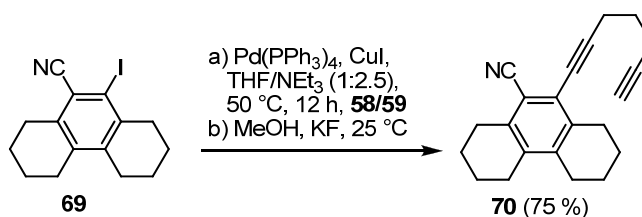
Tab.3.4 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Gesamtausbeuten

Um die Anwendung der neuen Synthesemethode zu demonstrieren, wurde die Kupplung mit sterisch anspruchsvollen Aryliodiden untersucht. Als klassisches Beispiel dafür ist das bis-*ortho*-substituierte 2-Iod-1,3,5-trimethylbenzen ausgewählt worden. Die Gesamtausbeute von **68** nach dieser Synthesesequenz lag, bezogen auf die aromatische Verbindung, bei 50 % (Schema 3.7).



Schema 3.7 Synthesesequenz zur Darstellung von **68**

Bei einem weiteren Anwendungsbeispiel wurde das 10-Iodo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-phenanthren-9-carbonitril (**69**) in einer Sonogashira-Kupplung mit dem Gemisch von **58/59** umgesetzt. Die anschließende Abspaltung der TMS-Schutzgruppe lieferte das gewünschte Produkt **70** in einer Gesamtausbeute von 75 % (Schema 3.8). Hier musste jedoch eine Veränderung des Lösungsmittelverhältnisses erfolgen, da laut GC-MS-Analyse unter den optimierten Bedingungen nur sehr kleine Mengen des Produktes entstanden sind. Wahrscheinlich hatte die Erhöhung der THF-Menge eine Verbesserung der Löslichkeit des Eduktes zur Folge und führte somit zur Ausbeutesteigerung.



Schema 3.8 Synthesesequenz zur Darstellung von **70**

Wie in den abschließenden Experimenten gezeigt, erzielt die neue Methode auch bei sterisch anspruchsvollen, aromatischen Verbindungen (**68**, **70**) gute Ausbeuten. Die Gesamtausbeute der Sonogashira-Kupplung von symmetrischen Diinen ließ sich in zwei von drei betrachteten Fällen verbessern. Es müssen zwar zusätzliche Reaktionsschritte durchgeführt werden, deren Aufarbeitung und Abtrennung von Nebenprodukten sich jedoch leicht durchführen lassen. Insbesondere die Vermeidung von großen Überschüssen der Diinkomponente trägt zu einer höheren Effektivität des Gesamtprozesses bei.^[70]

3.1.3 Synthese von 1,6-Heptadiin-Naphthylverbindungen

Ein wichtiger Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation besteht darin, eine Reihe von geeigneten und bisher unbekannten Ausgangsverbindungen für [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen darzustellen. Da die Rotation um die chirale Achse abhängig von der Größe des gebildeten gesättigten Ringes im Rückgrat des Pyridins ist, sollte nun durch Variation bestimmter Substituenten am Fünfring die Stabilität der Achse erhöht werden. Das Ziel war es, Heterobiarylsysteme aufzubauen, die bei Raumtemperatur ihre Konfigurationen beibehalten und durch den Einsatz von chiralen Katalysatorkomplexen in der Cycloaddition gute Enantioselektivitäten ergeben. Die Synthese dieser neuen Naphthylverbindungen, wie sie in Abbildung 3.1 aufgeführt sind, wird im Folgenden ausführlich betrachtet.

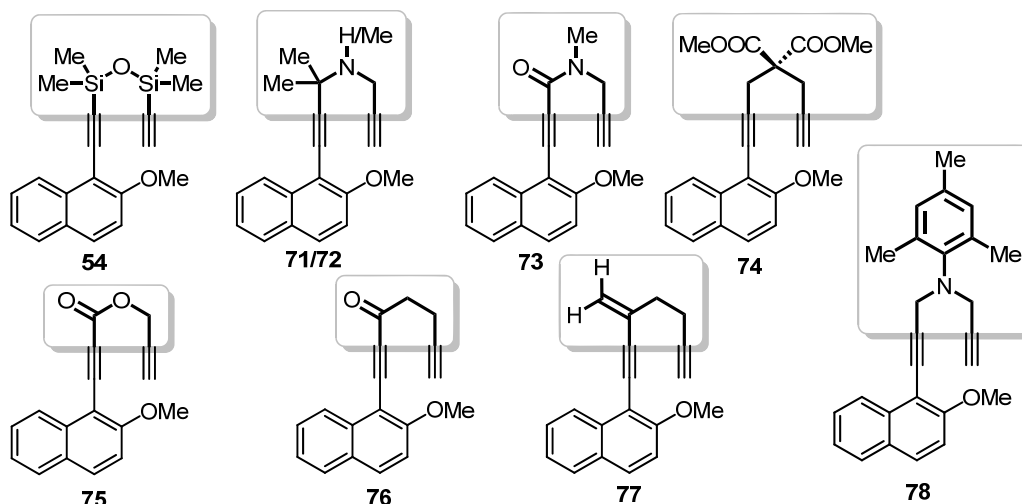
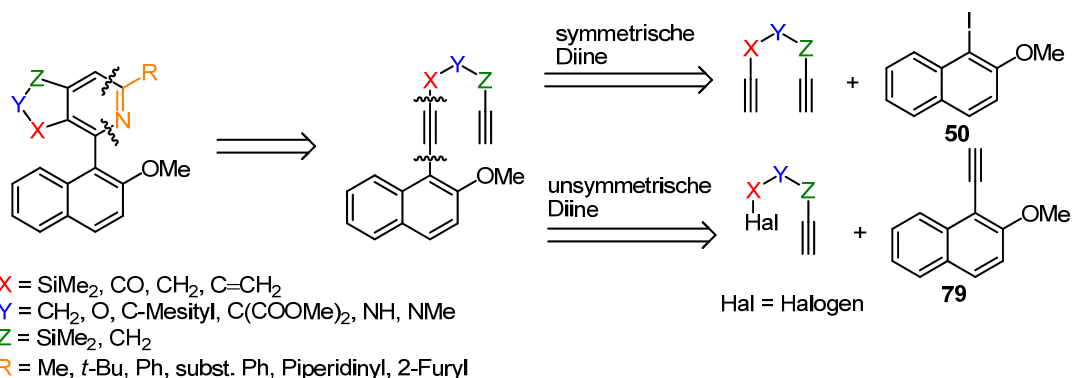


Abb. 3.1 Symmetrische und unsymmetrische Diene als Substrate für die [2+2+2]-Cycloaddition

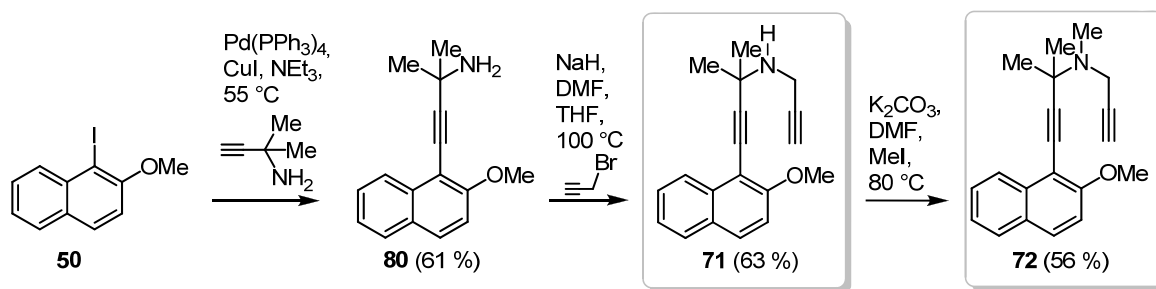
Anfangs durchgeführte retrosynthetische Vorbetrachtungen (Schema 3.9) ergaben die in den folgenden Abschnitten näher erläuterte Synthesewege, wobei die ausgewählten Verbindungen meist mehrstufige Syntheserouten erfordern. Als gemeinsame Grundstrukturen sind das 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**) und das 1-Ethynyl-2-methoxynaphthalin (**79**) erkennbar.



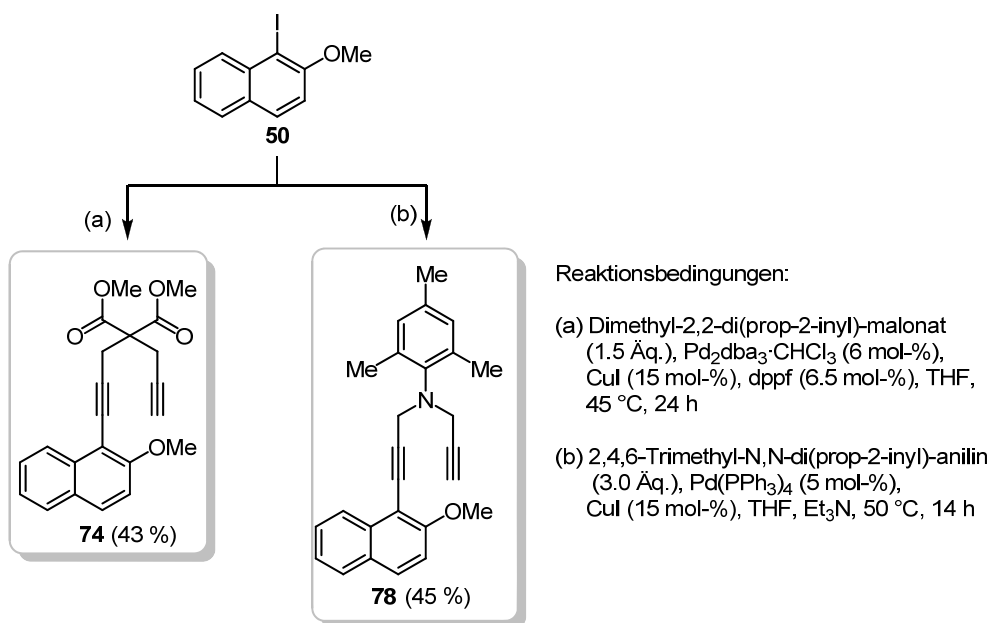
Schema 3.9 Retrosynthetische Vorbetrachtungen zum Aufbau neuer Heterobiaryl-Ringsysteme

Prinzipiell unterschied man zwischen zwei verschiedenen Konzepten zum Aufbau der Methoxynaphthyldiine. Die Darstellung der symmetrischen Diene erfolgte durch eine Sonogashira-Kupplung, während die unsymmetrischen Heptadiene aus kleineren Grundbausteinen stufenweise aufgebaut wurden.

Durch eine Sonogashira-Reaktion von **50** mit 2-Methylbut-3-in-2-amin konnte die Verbindung **80** mit einer Ausbeute von 61 % erhalten werden. Eine anschließende Propargylierung führte zur Darstellung des Diins **71**, welches ebenfalls später in den cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen eingesetzt wurde. Die *N*-Methylierung von **71** erfolgte mit einer Ausbeute von 56 % und ergab das vollständig allylierte Amin **72** mit einer Gesamtausbeute von 22 % (Schema 3.10).

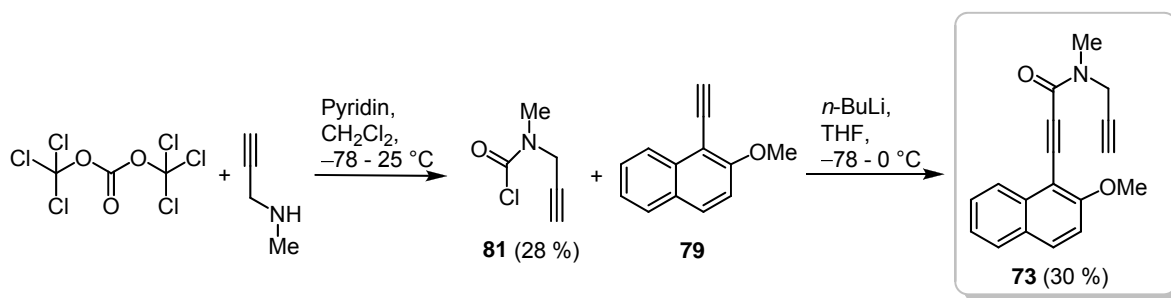

 Schema 3.10 Syntheseroute zur Darstellung von **71** und **72**

Die symmetrischen Verbindungen **74** und **78** sind bereits in einer einstufigen Kupplungsreaktion mit **50** zugänglich (Schema 3.11). Generell lag die Ausbeuten bei <50 %, da in allen Fällen die doppelte Arylierung des Diins beobachtet wurde.¹


 Schema 3.11 Darstellung der symmetrischen Diine **74** und **78**

Die Darstellung der Verbindung **73** erfolgte ausgehend von der Lithiierung der Verbindung **79**^[28c] und der anschließenden Zugabe einer Lösung des Säurechlorides **81**^[71] (Schema 3.12). Die Verbindung **81** wurde durch die Umsetzung von *N*-Methylprop-2-ynyl-amin mit Triphosgen in moderater Ausbeute erhalten. Obwohl die Reaktion des Säurechlorides **81** mit der lithiierten Verbindung **79** und die dabei resultierende Salzbildung eigentlich eine große Triebkraft besitzen und somit auch sehr schnell und unproblematisch verlaufen sollten, konnte ein Großteil des Eduktes **79** reisoliert werden. Auch mehrere Optimierungsversuche, wie z. B. die Variation von Reaktionstemperatur bzw. -zeit führten zu keiner Erhöhung der Ausbeute.

¹ Aufgrund der geringen Ausbeuten haben anschließend die bereits zuvor erwähnten Untersuchungen zur Verbesserung der Effektivität der Synthesemethode an einfachen Systemen stattgefunden (Kapitel 3.1.2).



Schema 3.12 Synthesemethode zur Darstellung von **73**

In Abbildung 3.2 sind die ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **73** bei jeweils 24 °C, 80 °C und 100 °C dargestellt. Interessant war, dass bei Raumtemperatur, für einen Teil der erwarteten Signale, doppelte Signalsätze gefunden wurden. Die Integrale der doppelten Signale ergaben in ihrer Summe die Anzahl an Protonen, welche die Verbindung **73** beschreibt. Es lag daher die Schlussfolgerung nahe, dass es sich hierbei um ein Rotamer handelt. Um diese Vermutung zu bestätigen, sind in deuteriertem Dimethylformamid, welches aufgrund seines hohen Siedepunktes Verwendung fand, Hochtemperatur-NMR-Spektren aufgenommen worden. Es war deutlich zu erkennen, dass bei höheren Temperaturen die verdoppelten Signale zu einem sehr breiten Signal zusammenlaufen. Das Signal, welches der Methylgruppe am Stickstoff zugeordnet werden kann, ist im Hochtemperatur-NMR-Spektrum ebenfalls deutlich verbreitert (bei ca. 3.5 ppm). Die anderen, von der Rotation nicht betroffenen Resonanzen, blieben von der Temperaturerhöhung unberührt. Somit konnte die Vermutung, dass es sich bei dieser Verbindung **73** um ein Rotamer handelt, anhand der NMR-Experimente bestätigt werden.

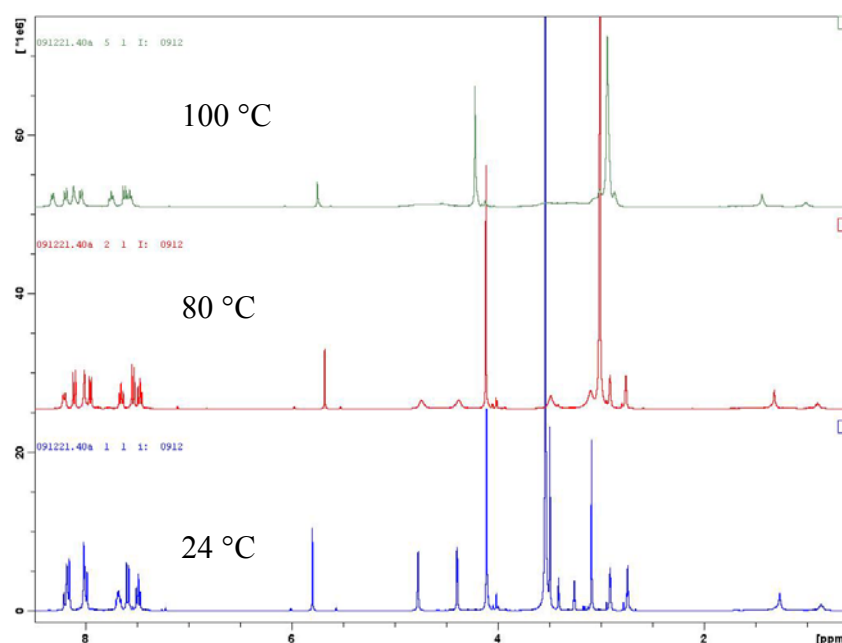
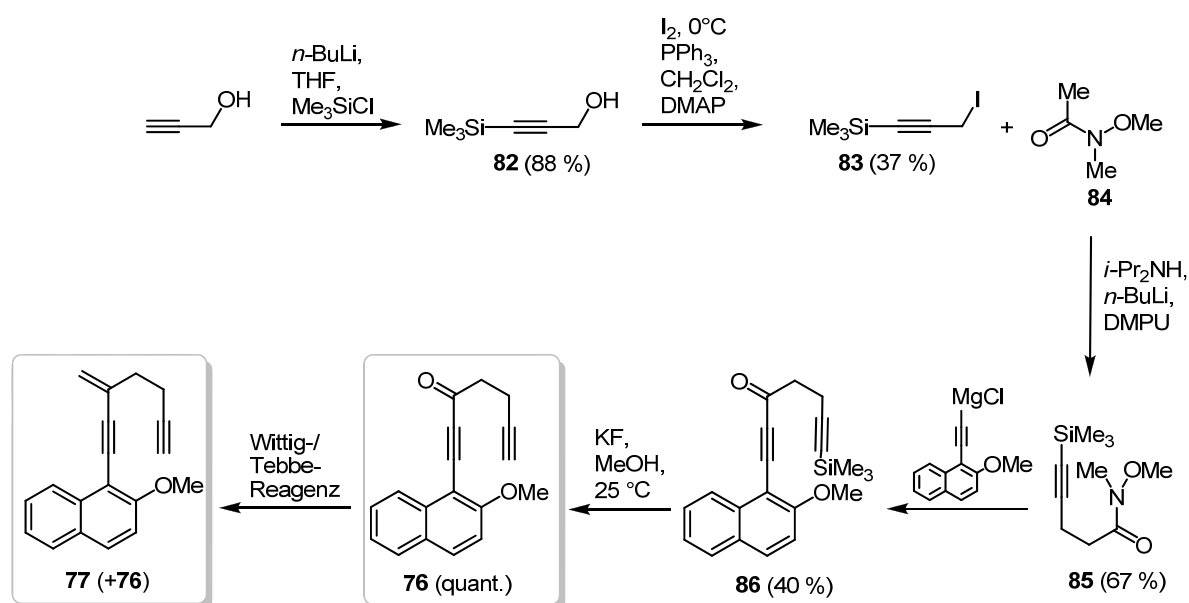


Abb. 3.2 Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **73** bei Erhöhung der Temperatur

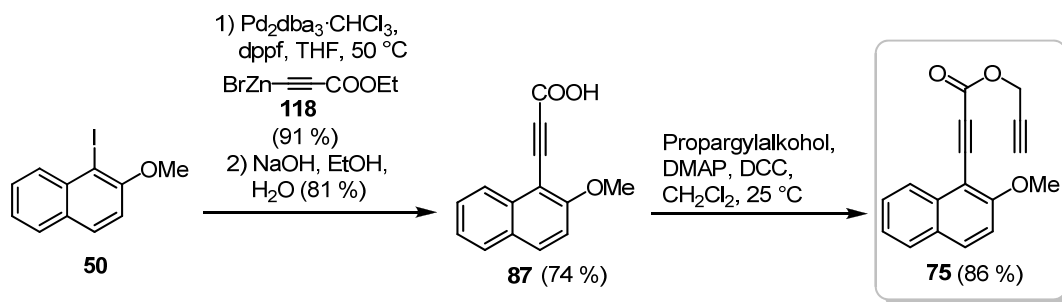
Zum Aufbau der unsymmetrischen Naphthyldiine **76** und **77** wurde die in Schema 3.13 dargestellte Syntheseroute ausgewählt. Ausgehend von der Schützung des Propargylalkohols mit Trimethylsilylchlorid erfolgte die Iodierung der dabei entstehenden Verbindung **82**.^[72] Bei der anschließenden Umsetzung des Iodids **83** mit dem Weinrebamid **84** nach vorangehender Deprotonierung konnte **85** in guten Ausbeuten isoliert werden.^[73] Anstatt das karzinogenen Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) als polarem aprotischen Lösungsmittelzusatz zu verwenden, ließ sich erfreulicherweise mit dem relativ untoxischen 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon (DMPU) eine vergleichbar gute Ausbeute erzielen. Durch die nucleophile Substitution des Weinrebamids **85** mit der Magnesiumalkinylverbindung **79** erfolgte die Isolierung der TMS-geschützten Verbindung **86**.^[74] Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe lieferte quantitativ das Diin **76**.^[75] Eine Darstellung von **77** konnte mit den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimenten nicht realisiert werden. Beim Einsatz des entsprechenden Wittig-Reagenzes wurde nach der Aufarbeitung ein Edukt-/Produktgemisch isoliert, welches jedoch nicht trennbar war. Auch eine Modifikation des Verhältnisses der Reaktanden in der Reaktion ergab keine quantitative Umsetzung. Bei der Verwendung des Titan-basierten Tebbe-Reagenzes konnte kein Produkt **77** erhalten werden. Hier wurde zusätzlich eine Zersetzung des eingesetzten Eduktes festgestellt.



Schema 3.13 Syntheseroute für die Verbindungen **76** und **77**

Die Synthese der unsymmetrischen Methoxynaphthylverbindung **75** wurde durch eine Veresterung der Säure **87** erfolgreich durchgeführt (Schema 3.14). Im folgenden Abschnitt ist

die Darstellung der Naphthylsäure **87** detailliert beschrieben, da die ursprüngliche Route zu **75** über das entsprechende Säurechlorid unerwartete Ergebnisse zeigte (Kapitel 3.2).

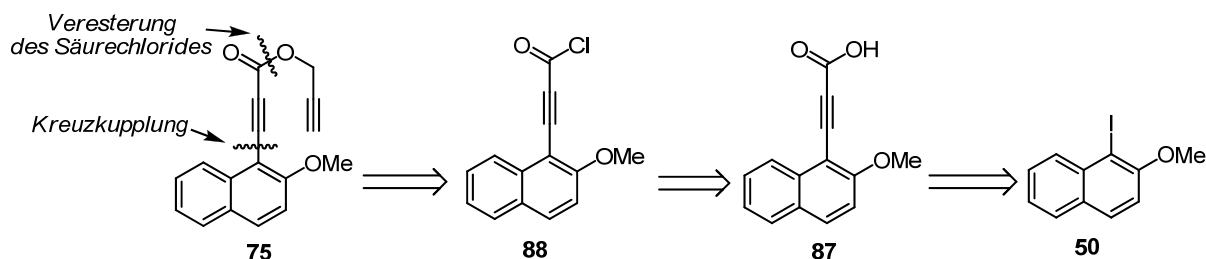


Schema 3.14 Darstellungsmethode des Diins **75**

Die bisher aufgeführten Synthesemethoden dienen zur erfolgreichen Darstellung der Edukte, die in darauffolgenden Versuchen für [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen zum Einsatz kamen.

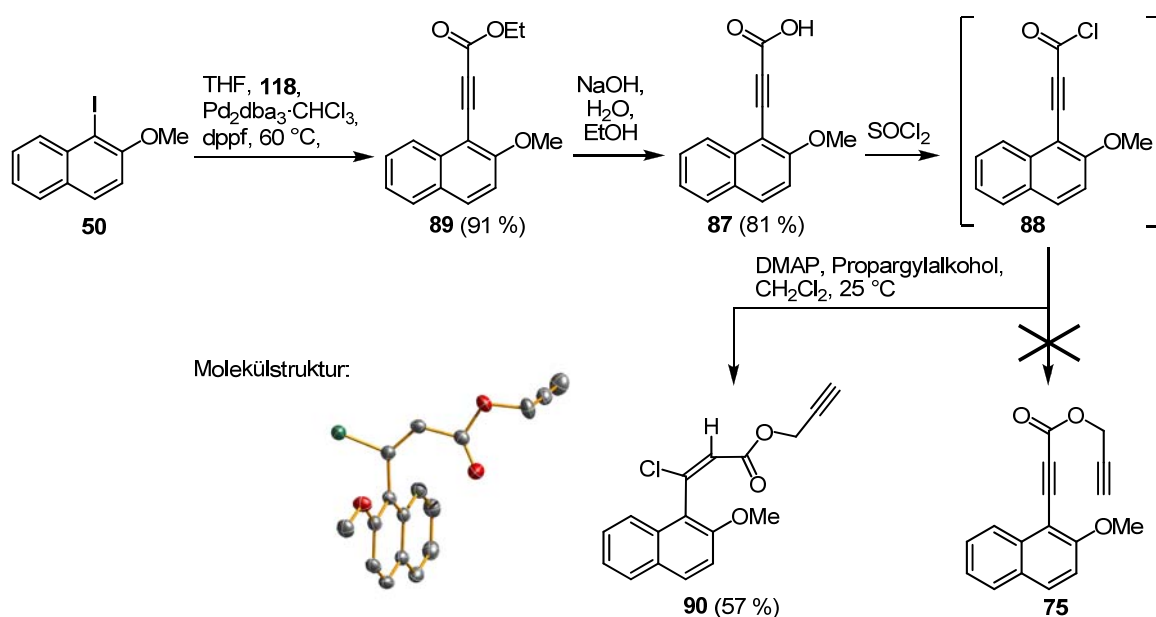
3.2 HCl-Addition an eine Alkin-Dreifachbindung

Eine Darstellung der unsymmetrischen Verbindung **75** erschien, nach einer ersten retrosynthetischen Betrachtung; über eine Kreuzkupplung mit anschließender Veresterung des Säurechlorides relativ unkompliziert realisierbar zu sein (Schema 3.15).



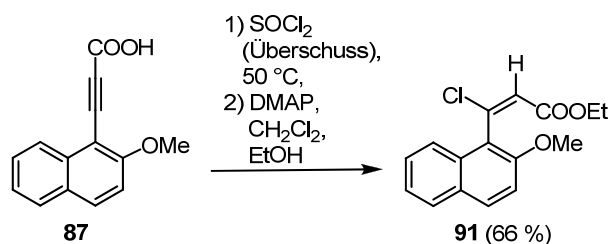
Schema 3.15 Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung der Verbindung **75**

Während der versuchten Umsetzung des Säurechlorides der Alkincarbonsäure **87** mit Propargylalkohol zu **75** wurde festgestellt, dass es unter basischen Bedingungen, d. h. bei der Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), zur Anlagerung von Chlorwasserstoff (HCl) an die Dreifachbindung des Naphthylalkins kam und die Verbindung **90** entstand (Schema 3.16). Diese Beobachtung wurde auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht und es konnte festgestellt werden, dass es sich hierbei nicht um einen einmaligen Effekt handelt, sondern mehrmalige Wiederholungen der Reaktion ebenfalls vergleichbare Ausbeuten des HCl-Additionsproduktes lieferten. Ähnliche Beobachtungen zur Anlagerung von Halogenwasserstoffen an substituierten Propiolsäuren wurden in wässrigen Lösungen gemacht.^[76]



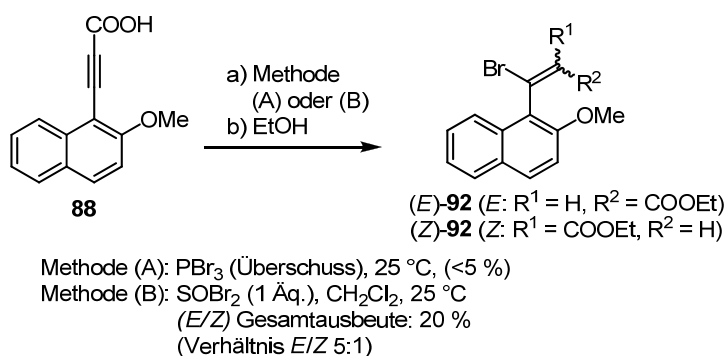
Schema 3.16 Beobachtung der HCl-Addition im Zusammenhang mit der Darstellung von **75**

Die Synthese der Ausgangsverbindung **89** war mit einer Negishi-Kreuzkupplung in der sehr guten Ausbeute von 91 % realisiert worden, wobei eine anschließende Hydrolyse die gewünschte, freie Säure **87** lieferte.^[77] Die Darstellung des Säurechlorides **88** und die *in situ*-Umsetzung mit Propargylalkohol ergab in einer guten Ausbeute das HCl-Additionsprodukt **90**. Eine genaue Analyse des erhaltenen Produktes zeigte, dass es hier zu einer stereoselektiven Anlagerung von Salzsäure an die Dreifachbindung der gewünschten Zielverbindung **75** kam. Da es gelungen war, einen für die röntgenkristallographische Untersuchung geeigneten Einkristall dieser Verbindung zu erhalten, konnte eine genaue Analyse hinsichtlich eines *cis*- oder *trans*-Additionsproduktes durchgeführt werden. Hierbei wurde die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung bestimmt, was auf eine *cis*-Addition von HCl hindeutet. Um einen Einblick in diesen Reaktionstyp und den Mechanismus zu bekommen, schlossen sich eine Reihe von systematischen Versuchen an. Aufgrund einer Vereinfachung der Substrate wurde die Darstellung der analogen Verbindung **91**, ausgehend von Verbindung **87**, untersucht. Die Ausbeuten waren unter den vergleichbaren Reaktionsbedingungen etwas höher (Schema 3.16 und 3.17). Es fanden deshalb alle weiteren Experimente mit Ethanol anstelle von Propargylalkohol zur Veresterung statt.



Schema 3.17 Ersatz von Propargylalkohol durch Ethanol als Veresterungsreagenz

Das Studium der entsprechenden HBr-Addition wurde zu Vergleichszwecken durchgeführt (Schema 3.18). In beiden Fällen mussten die Reaktionsbedingungen etwas modifiziert werden. Beim Einsatz von Thionylbromid im ersten Syntheseschritt war der Zusatz des Lösungsmittels Dichlormethan notwendig, da es sonst sofort zur Zersetzung der Säure **87** kam. Außerdem ist bei dieser Synthesemethode festgestellt worden, dass das Thionylbromid zur Vermeidung von Mehrfachbromierung in äquimolaren Mengen zugegeben werden musste. Die alternative Umsetzung mit PBr_3 ergab nur eine sehr geringe Ausbeute. Es zeigte sich, dass solch ein Brom-Analogon zu **90** nur mit einer wesentlich geringeren Ausbeute und zusätzlich auch ohne die zuvor beobachtete Selektivität darstellbar war. Anhand der ^1H -NMR-Spektren konnte hier ein Verhältnis der (*E*)-/(*Z*)-Stereoisomere (**92**) von 5:1 festgestellt werden. In beiden Fällen wurde hauptsächlich die (*E*)-Konfiguration erhalten, obwohl bei der HBr-Addition auch ein gewisser Anteil an (*Z*)-Isomer zu beobachten war.



Schema 3.18 Untersuchte Reaktionsbedingungen zur HBr-Addition

3.2.1 Vergrößerung der Substratbreite durch Anwendung der Negishi-Kupplung

Zur genaueren Untersuchung der Additionsreaktion wurde, in Analogie zu Verbindung **87**, eine Reihe weiterer aromatischer und heteroaromatischer Alkine dargestellt (Abb. 3.3). Durch diese strukturellen Variationen sollte überprüft werden, welche Strukturmerkmale für den Ablauf der HCl-Addition essentiell sind und ob dieser Effekt bei ähnlichen Verbindungen ebenso ausgeprägt ist.

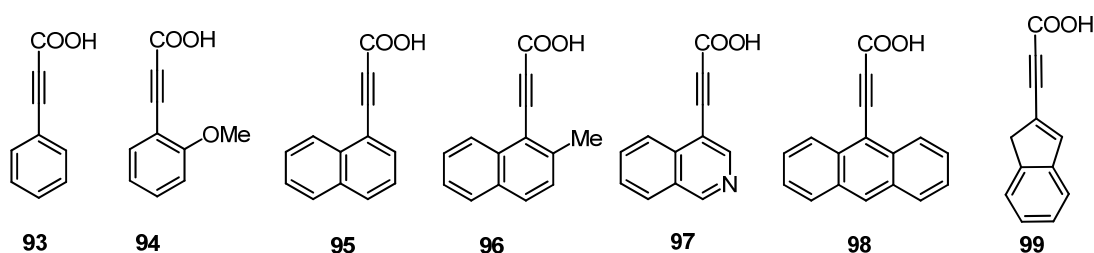
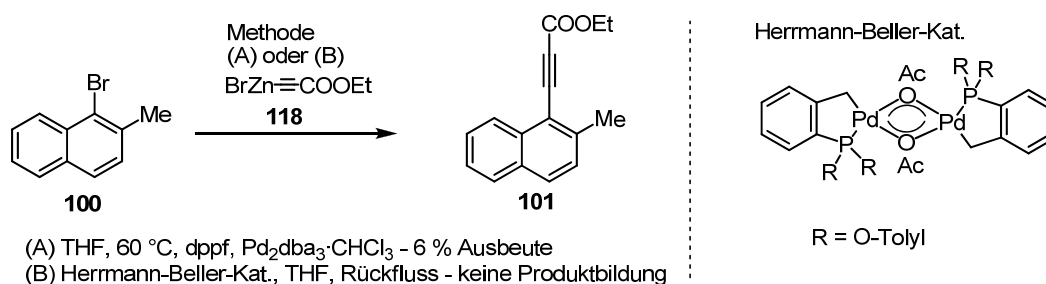


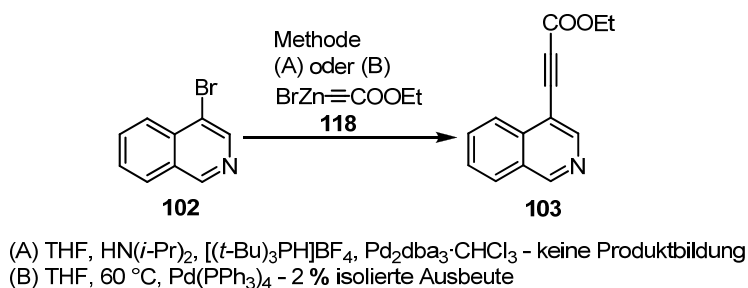
Abb. 3.3 Substratspektrum zur näheren Untersuchung der HCl-Addition

Die Darstellung von **93**, **94** und **95** war analog zur Synthese der Verbindung **87** durchgeführt worden (Schema 3.16). Ausgehend von Iodbenzen (**114**), 1-Iodanisol (**115**) und 1-Iodnaphthalin (**113**) wurden die Ester **112**, **116** und **117** in guter Ausbeute isoliert und die anschließende Hydrolyse lieferte dann die Ausgangsverbindungen (**93**, **94** und **95**) für die Untersuchungen zur HCl-Addition. Da die Iodverbindungen nicht in allen Fällen kommerziell erhältlich waren bzw. oftmals sehr teuer sind, erfolgte bei den anderen Ausgangsverbindungen zunächst der Einsatz der jeweiligen Bromderivate in der Negishi-Kreuzkupplung. Bei der Synthese der Verbindung **96**, ausgehend von **101**, wurden zwei unterschiedliche Katalysatorsysteme evaluiert. Das Esterprodukt **101** konnte allerdings mit $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ und dppf als Katalysatorsystem nur in geringer Ausbeute isoliert werden (Schema 3.19). Beim Einsatz des Herrmann-Beller-Katalysatorsystems wurde hingegen keine Produktbildung beobachtet.^[78]



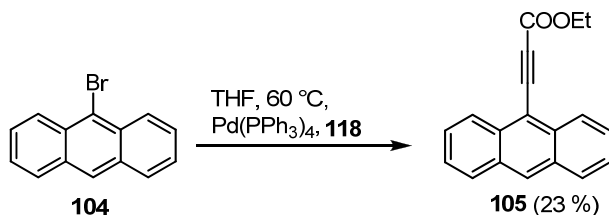
Schema 3.19 Versuchte Darstellung des 2-methylierten Naphthylderivates **101**

Für die Synthese der Verbindung **103** sind ebenfalls zwei verschiedene Katalysatorsysteme untersucht worden. Hier wurde nur beim Einsatz von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ die Bildung einer geringen Menge an Produkt **103** festgestellt (Schema 3.20). Keine der getesteten Methoden erschien geeignet für die präparative Darstellung von **103**, ausgehend von **102**.



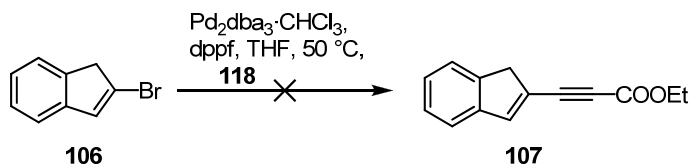
Schema 3.20 Darstellung des Isochinolinderivates **103**

Die Darstellung des Anthracenderivates **105** erfolgte, ausgehend vom 9-Bromantracen (**104**), ebenfalls durch die Anwendung der Negishi-Kreuzkupplung (Schema 3.21). Für diese Reaktion belief sich die Ausbeute auf immerhin 23 %, was im Vergleich zu den zuvor betrachteten Verbindung (**101** und **103**) noch als erfolgreich angesehen werden kann.



Schema 3.21 Darstellung des Anthracenderivates **105**

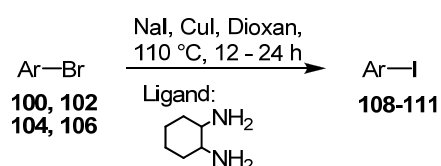
Als letzte zu untersuchende Verbindung wurde das 2-Brominden (**106**) ausgewählt. Auch hier konnte bei der Kreuzkupplungsreaktion nicht die gewünschte Produktbildung (**107**) festgestellt werden (Schema 3.22).

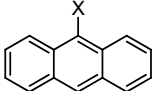
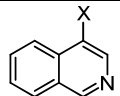
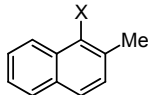
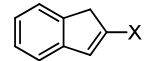


Schema 3.22 Versuchte Darstellung des Esters **107**

3.2.2 Halogenaustauschreaktionen

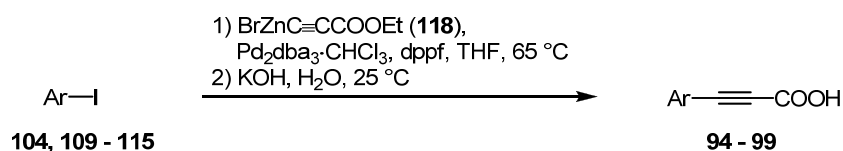
Da die Ausbeuten bei den durchgeführten Negishi-Kreuzkupplungen mit den jeweiligen Bromiden stark verbesserungswürdig waren bzw. gar keine Produktbildung erfolgte, wurde versucht, durch den Zwischenschritt der Umhalogenierung, die Reaktivität der Substrate zu steigern. Die Halogenaustauschreaktion ist mit Natriumiodid und katalytischen Mengen Kupferiodid in Dioxan durchgeführt worden.^[79] In den meisten Fällen konnte allerdings nicht das reine Iodid, sondern nur ein Iodid-/Bromid-Gemisch isoliert werden (Tab. 3.5, Eintrag 1 - 3). Eine chromatographische Trennung dieser Gemische war durch das identische Laufverhalten der Verbindungen nicht möglich. Daher wurde durch die Bestimmung des Verhältnisses die Ausbeute der jeweiligen Komponente ermittelt. Bei der Halogenaustauschreaktion des Anthracenderivates **104** lag die iodierter Verbindung **108** nur in einem geringen Verhältnis im Produktgemisch vor (Tab. 3.5, Eintrag 1). Eine sehr gute Ausbeute und ein damit verbundenes gutes Iodid-Bromid-Verhältnis (**109**) konnte beim 4-Bromisochinolin (**102**) erhalten werden (Tab. 3.5, Eintrag 2). Die Verbindung **100** lieferte ebenfalls das Produktgemisch (**110**) in guten Ausbeuten, jedoch mit einem etwas schlechteren Iodid-Bromid-Verhältnis (Tab. 3.5, Eintrag 3). Bemerkenswert war, wie in Eintrag 4 ersichtlich, dass die Umhalogenierungsreaktion bei 2-Brominden (**106**) in nahezu quantitativer Ausbeute vollständig ablief. Das jeweils entstandene Iodid-/Bromid-Gemisch war dann in einer Negishi-Kupplung weiter umgesetzt worden.

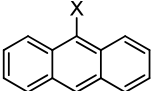
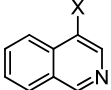
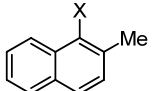
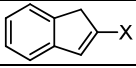
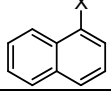

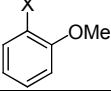


Eintrag	Arylgruppe	X = Br	X = I	Ausbeute ^a , Verhältnis (I/Br)
1		104	108^a	22 % (1/3)
2		102	109^a	92 % (12/1)
3		100	110^a	78 % (4/1)
4		106	111	98 % (100/0)
^a Die berechnete Ausbeute bezieht sich auf die erhaltene Iodidmenge im Produktgemisch.				

Tab. 3.5 Umhalogenierungsreaktion für die Bromverbindungen **100**, **102**, **104** und **106**

Die Tabelle 3.6 stellt eine Übersicht der in den Negishi-Kreuzkupplungen eingesetzten Ausgangsverbindungen dar, wobei Ausbeuten von bis zu 98 % erreicht wurden (Tab. 3.6, Eintrag 2). Bei der Anthracen- (**108**) und Indenverbindung (**111**) konnten jedoch nur moderate Ausbeuten von 23 % und 18 % erzielt werden (Tab. 3.6, Eintrag 1 und 4). Die anschließende Hydrolyse verlief bei **107** und **112** am effektivsten (Tab. 3.6, Eintrag 4 und 5). Anhand der angegebenen Gesamtausbeuten kann die Effektivität der angewendeten Synthesesequenz eingeschätzt werden. Ausgehend vom 1-Bromnaphthalin wurde die Säure **95** mit 57 % erhalten, welche bei den betrachteten Beispielen die höchste erzielte Ausbeute darstellt. Allgemein lässt sich sagen, dass die Hydrolysen der zusätzlich synthetisierten Verbindungen, im Gegensatz zur Darstellung der Verbindung **89**, wesentlich geringere Ausbeuten ergeben.



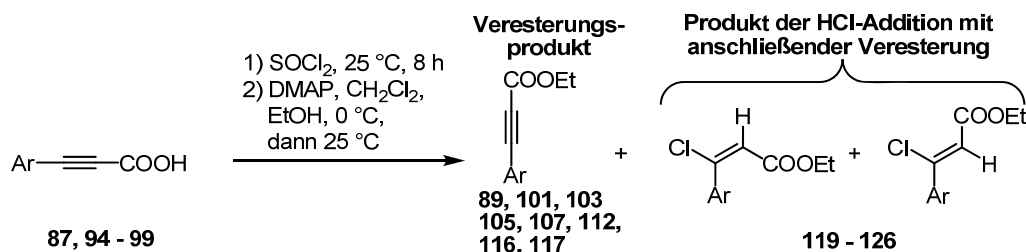
Eintrag	Arylgruppe	X = I ^a	X = COOEt ^b	X = COOH ^b	Gesamtausbeute ^b
1		104^c	105 (23)	98 (48)	11 %
2		109^a	103 (98)	97 (29)	26 % ^d
3		110^a	101 (83)	96 (49)	32 % ^d
4		111	107 (18)	99 (66)	12 % ^d
5		113	112 (77)	95 (74)	57 %
6		114	116 (70)	93 (53)	37 %
7		115	117 (72)	94 (35)	25 %

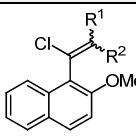
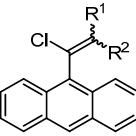
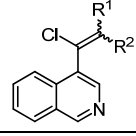
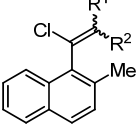
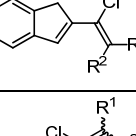
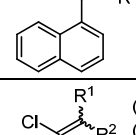
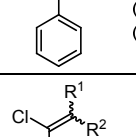
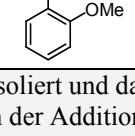
^a Enthält Rückstände von Arylbromid. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Bromid verwendet. ^d Ausbeuten von der Iodierung mit eingerechnet.

Tab. 3.6 Übersicht zu den Ausbeuten der Veresterungs- und Hydrolysereaktionen

Nachdem alle Säuren in präparativ ausreichenden Mengen hergestellt worden waren, konnten diese in der Veresterungsreaktion eingesetzt und damit der Einfluss vom Arylsubstituenten auf die Bildung der entsprechenden Vinylchloride untersucht werden. Es war interessant zu sehen, dass nur beim Einsatz der Säure **87** die stereoselektive Reaktion zum Ester **90**

beobachtet werden konnte (Tab. 3.7, Eintrag 1). Bei dem Anthracenderivat (**98**) kam es bevorzugt zur *syn*-Addition (**120**) und Ester **105** entstand nur in 10 % Ausbeute (Tab. 3.7, Eintrag 2). Abgesehen von Eintrag 5 ist in allen anderen Fällen die reguläre Esterbildung mit 31 - 78 % beobachtet worden.



Eintrag	Arylpropionsäure	Arylpropionsäure-ethylester	Additionsprodukte	Ausbeuten der Ester (%) / Additionsprodukte (%) ^a
1	87	89	 (E)- 119 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 119 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	66/0 E/Z ^b
2	98	105	 (E)- 120 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 120 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	10/61 E/Z ^b
3	97	103	 (E)- 121 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 121 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	38/29 E/Z = ~2:1
4	96	101	 (E)- 122 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 122 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	65/4 E/Z = ~2:1
5	99	107	 (E)- 123 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 123 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	14/55 E/Z = ~1:2
6	95	112	 (E)- 124 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 124 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	77/2 E/Z = ~1:1
7	93	116	 (E)- 125 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 125 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	31/4 E/Z ^c
8	95	118	 (E)- 126 (R ¹ = H, R ² = COOEt) (Z)- 126 (R ¹ = COOEt, R ² = H)	78/13 E/Z = ~3:1

^a Ester und Additionsprodukte wurden zusammen isoliert und das Verhältnis mittels GC-MS analysiert

^b Nur eine sehr kleine Mengen der (Z)-Konfiguration der Additionsprodukte ist in den ¹H-NMR-Spektren gefunden worden. ^c Nur die (E)-Konfiguration der Additionsprodukte wurde gefunden.

Tab. 3.7 Übersicht zu den Untersuchungen der HCl-Addition

Überraschenderweise erfolgte bei dem 2-Indenylcarbonsäurederivat (**99**) die Bildung des Additionsproduktes der einfachen Veresterung (**107**) ähnlich bevorzugt (Tab. 3.7, Eintrag 5). Offensichtlich spielte die Größe und Substitution am Arylfragment eine entscheidende Rolle für den Reaktionsausgang, wobei sogar sehr kleine strukturelle Veränderungen enorme Auswirkungen besitzen. Interessant ist der Vergleich der Säure **87** mit **95**, da sich hier fast ausschließlich der Ester bildet (Tab. 3.7, Eintrag 1 und 6), was den Einfluss der Methoxygruppe am Naphthylring während der HCl-Additionsreaktion verdeutlicht. Vergleicht man Eintrag 7 und 8 miteinander, so kann dieser erwartete Effekt ebenfalls beobachtet werden, jedoch nicht so deutlich ausgeprägt.

3.2.3 Untersuchungen zum Mechanismus der HCl-Addition

Zur Beantwortung der Frage, wann es zur HCl-Addition kommt, wurde von dem *in situ* eingesetzten Säurechlorid **127** ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Die erhaltenen Signale im Spektrum, besonders das neuentstandene Signal eines Vinylwasserstoffprotons, deuteten darauf hin, dass es schon im ersten Reaktionsschritt zur HCl-Addition kam (Abb. 3.4). Eine anschließende Erhöhung der DMAP-Menge im zweiten Syntheseschritt führt zu keiner Veränderung der Produktbildung, denn es wird auch keine HCl-Abspaltung aus dem Produkt induziert.

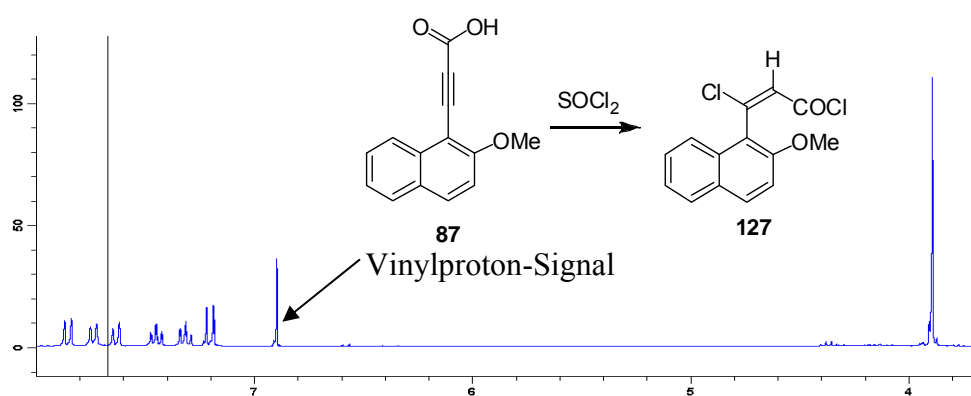
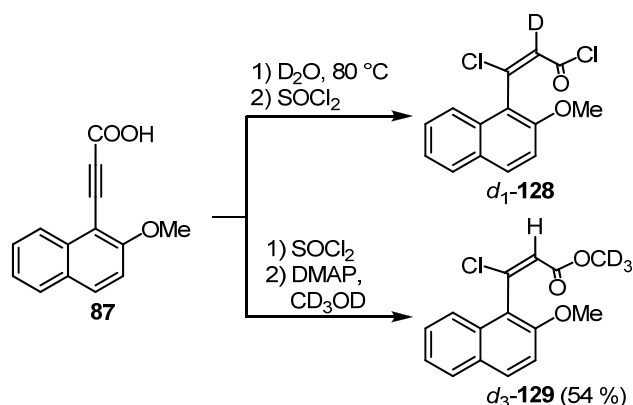


Abb. 3.4 ^1H -NMR-Spektrum von Säurechlorid **127**

Um einen genaueren Einblick in den Ablauf der Reaktion zu erhalten, sind einige Deuterierungsexperimente durchgeführt worden. Dafür wurde die teilweise deuterierte Säure **87** mit Thionylchlorid umgesetzt. Anhand des ^2D -NMR-Spektrums konnte indirekt die Position des Deuteriums im Produkt d_1 -**128** bestimmt werden, welches sich an der vinyllischen Doppelbindung befindet, sodass es folglich zu einer Umlagerung des vorher deuterierten Hydroxylprotons der Säure zum Vinyldeuteron des HCl-Additionsproduktes gekommen ist

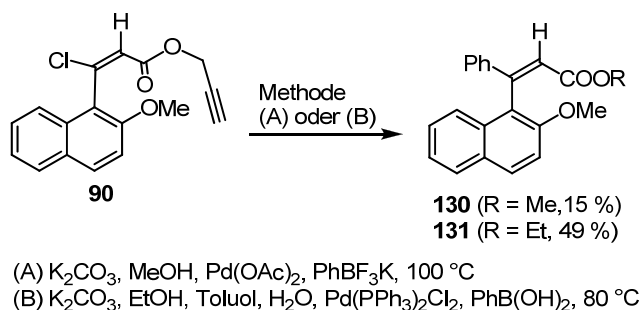
(Schema 3.23, obere Gleichung). Zum Vergleich dazu wurde bei dem Veresterungsexperiment anstatt Ethanol deuteriertes Methanol eingesetzt. Dabei entstand die deuterierte Esterfunktion (d_3 -**129**), während das Vinylproton weiterhin im ^1H -NMR-Spektrum sichtbar ist, d. h. es kam zu keiner Umlagerung des Deuteriums (Schema 3.23, untere Gleichung).



Schema 3.23 Deuterierungsexperimente

3.2.4 Anwendungsmöglichkeiten der Produkte der HCl-Addition

Um Anwendungsmöglichkeiten der HCl-Addition aufzuzeigen, sind zwei Kupplungsreaktionen mit unterschiedlichen Borreagenzien durchgeführt worden (Schema 3.24). Dabei wurden für eine Suzuki-Kupplung Phenylboronsäure sowie das entsprechende Kaliumtrifluorophenylborat eingesetzt. Während der Kupplung kam es zusätzlich zu einer Umesterung, wobei ein Austausch der Propargylgruppe durch die Methyl- (**130**) bzw. Ethylgruppe (**131**) stattfand. Auf diese Weise ließ sich für das Vinylchlorid trotz der unmittelbaren Nachbarschaft zur Naphthylgruppe immerhin eine Ausbeute von fast 50 % an Kupplungsprodukt erzielen.



Schema 3.24 Mögliche Anwendung des HCl-Additionsproduktes **90**

4 Photochemische cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionsreaktionen

Die erfolgreiche Synthese von strukturell unterschiedlichen Diinen bildet die Basis für die anschließenden Untersuchungen dieser Substrate in Cycloadditionen. Neben diesen spielen auch die Nitrile, als Reaktionspartner, eine wichtige Rolle, wobei hier der Einfluss von sterischen und elektronischen Parametern sowie deren Auswirkung auf das Ergebnis des Cycloadditionsprozesses untersucht werden soll. Durch die Verwendung von chiralen Cobalt-Komplexen sind die Enantioselektivitäten bei der Bildung der Biarylprodukte von größtem Interesse.^J Beim Einsatz des Präkatalysatorkomplexes **23**, welcher in den folgenden beschriebenen Versuchen Verwendung finden, entsteht das jeweilige Biaryl in (*aR*)-Konfiguration.

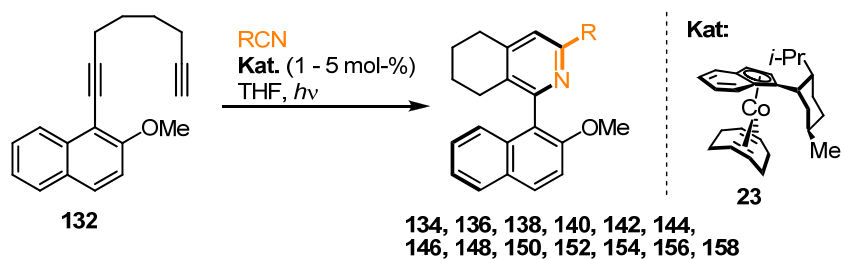
4.1 Bildung neuer Isochinolinderivate durch Cyclotrimerisierung

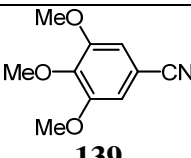
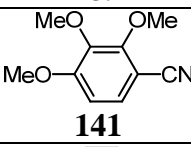
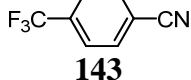
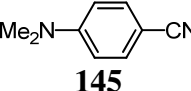
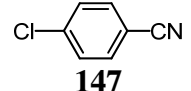
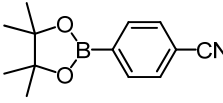
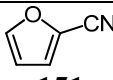
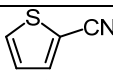
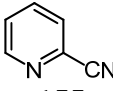
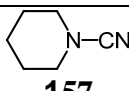
Erste Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen der sterischen und elektronischen Eigenschaften von Nitrilen als Reaktionspartner in [2+2+2]-Cycloadditionen (Tab. 3.6). Nach den optimierten Reaktionsbedingungen ist bei den meisten Experimenten nur 1 - 2 mol-% Katalysator verwendet worden, was eine vergleichsweise geringe Katalysatormenge darstellt. Bei der Umsetzung des sterisch anspruchsvollen 2,3,4-Trimethoxybenzonitrils (**141**) musste eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 5 mol-% vorgenommen werden, um so wenigstens eine moderate Ausbeute von 44 % erzielen zu können (Tab. 4.1, Eintrag 5). Der Eintrag 1 zeigte ein von der Regel abweichendes Verhalten, weil es hier zu einer erheblichen Ausbeuteverringerung kam, obwohl ein vergleichsweise kleiner sterischer Anspruch der Methylgruppe, im Gegensatz zur Phenylgruppe, eine weitere Verbesserung der Ausbeute ergeben sollte. Es ist weiterhin zu erkennen, dass die in 4-Position substituierten Benzonitrile (Tab. 4.1, Eintrag 6 - 9) schlechtere Ausbeuten, im Vergleich zu den alkylsubstituierten Nitrilen lieferten (Tab. 4.1, Eintrag 1 und 3). Bezogen auf die Selektivität scheinen die elektronischen Eigenschaften der Nitrile eher nebensächlich zu sein (Tab. 4.1, Eintrag 6 und 7). Bei **145** war eine Erhöhung der Reaktionstemperatur notwendig, da sonst nur eine Ausbeute von 6 % für **146** erhalten wurde. Eine Verringerung der Selektivität konnte durch die Temperaturerhöhung jedoch nicht registriert werden (Tab. 4.1, Eintrag 7). Bei

^J Um die Enantioselektivität der jeweiligen Cycloadditionsverbindung untersuchen zu können, musste zunächst das Racemat unter Verwendung von [CpCo(COD)] dargestellt werden, welches anschließend über die chirale HPLC-Säule getrennt wurde. Die Bestimmung der Enantioselektivitäten erfolgte mittels HPLC nach der Durchführung der Synthese mit dem chiralen Präkatalysatorkomplex **23**.

Verwendung des 1-Chlor-4-cyanobenzens (**147**) ist trotz Temperaturerhöhung auf 5 °C nur eine Ausbeute von 10 % und keine Enantioselektivität gefunden worden (Tab. 4.1, Eintrag 8). Bei Nitril **153** ergab sich ebenfalls nur eine niedrige Ausbeute und keine Enantioselektivität (Tab. 4.1, Eintrag 11). Daher war es bemerkenswert, dass die Cycloaddition der sauerstoffhaltigen, analogen Verbindung **151** sehr gute Ausbeuten von 81 % und Selektivitäten von 91 % erzielte (Tab. 4.1, Eintrag 10). Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei Verwendung von **155** keine Umsetzung und somit auch keine Selektivität erkennbar war (Tab. 4.1, Eintrag 12). Eintrag 11 und 12 ließen vermuten, dass hier eine chelatisierende Wirkung der gebildeten Cycloadditionsprodukte die Abspaltung des Katalysatorkomplexes erschwert und somit die Produktbildung nicht bzw. nur in geringem Maße beobachtet werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse sind anschließend genauere Untersuchungen zu dieser unerwarteten Reaktivität durchgeführt worden (Kapitel 4.2).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Enantioselektivitäten bei diesen Untersuchungen grundsätzlich sehr gut sind und untereinander nur relativ kleine Schwankungen aufweisen (83 - 94 % *ee*). Das einzige Nitril, welches hierbei etwas „aus dem Rahmen“ fällt ist **149**, bei dem es zu einer merklichen Einbuße an Selektivität (75 % *ee*) als auch Ausbeute, kommt (Tab. 4.1, Eintrag 9). Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgendes Fazit formulieren, dass der räumliche Anspruch am Nitril einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtausbeute der Reaktion hat: je sterischen anspruchsvoller der Rest am Nitril ist, desto kleiner sind die zu beobachteten Ausbeuten. Eine ebenso eindeutige Korrelation hinsichtlich der Selektivität ergibt sich allerdings nicht.

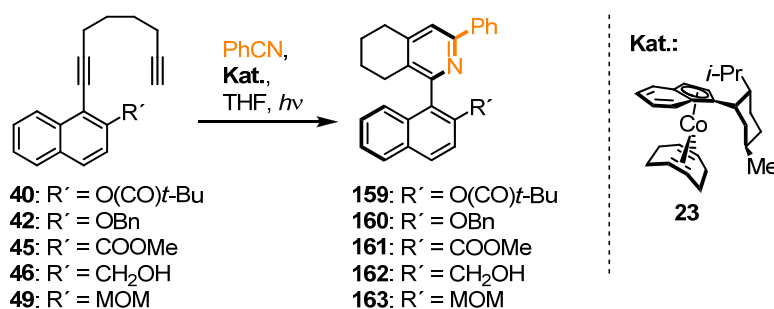


Eintrag	Nitrile (RCN)	Biaryl	T (°C)/t (h)	Ausbeute (%) ^a	Sel. (% ee) ^b
1	MeCN 133	134^c	-20 / 72	66	90
2	PhCN 135	136	-20/72	86	93
3	<i>t</i> -BuCN 137	138^d	-20/72	79	91
4	 139	140^d	-20/72	64	91
5	 141	142^e	-20/72	44	94
6	 143	144^d	-20/72	59	86
7	 145	146^d	-10/72	58	83
8	 147	148^d	5/42	10	- ^f
9	 149	150^d	-20/66	45	75
10	 151	152^c	-20/48	81	91
11	 153	154	-20/48	(13) ^g	- ^f
12	 155	156	0/15/48	-	-
13	 157	158^c	-20/48	89	87

^a Ausbeute nach GC. ^b Gemessen in der Reaktionsmischung. ^c 1 mol-% Katalysatorkomplex **23**. ^d 2 mol-% Katalysatorkomplex **23**. ^e 5 mol-% Katalysatorkomplex **23**. ^f Wurde nicht bestimmt. ^g Nachgewiesen via GC-MS.

Tab. 4.1 Cycloadditionen mit verschiedenen Nitrilen

In darauffolgenden Experimenten wurde eine Variation der Reste R' in 2-Position am Naphthylring durchgeführt. Die Cocyclotrimerisierungen fand bei zwei verschiedenen Temperaturen (+3 und -20 °C) statt, um dadurch den Temperatureinfluss für diese strukturellen Variationen, bei der cobaltkatalysierten Cycloaddition, detailliert zu untersuchen. Überraschenderweise ergab sich eine außerordentlich hohe Selektivität von 90 % *ee* nur bei der Cycloaddition des Diins mit einem Methylestersubstituenten zu **161** bei -20 °C (Tab. 4.1, Eintrag 4). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf +3 °C zeigte in diesem Fall keinen erheblichen Einbruch der Selektivität (Tab. 4.1, Eintrag 5). Im Vergleich zu vorher durchgeführten Experimenten fielen die Selektivität bei den Verbindungen **40** und **42** mit pivaloyl- und benzylgeschützter OH-Funktion deutlich geringer aus (Tab. 4.1, Eintrag 1 - 3). Die Anwesenheit einer freien Hydroxylgruppe **162** hatte offensichtlich auch einen starken Einfluss auf die Selektivität, weil es vermutlich während der Cycloaddition zu einer signifikanten Koordination am Cobaltkomplex kommt (Tab. 4.1, Eintrag 6). Bei Verbindung **161** konnte der allgemeine Trend des Selektivitätsverlustes bei Temperaturerhöhung nicht bestätigt werden, da hier interessanterweise eine Erhöhung der Selektivität verzeichnet wurde (Tab. 4.1, Eintrag 2 - 3). Diese Tendenz widerspricht den vorhergehenden Erkenntnissen und ist möglicherweise auf die sehr kleinen, isolierten Produktmengen zurückzuführen. Außerdem war hier die Bestrahlungszeit wesentlich kürzer, was ebenfalls einen Einfluss auf die Selektivitäten haben kann. Diese Beobachtung wird in einem späteren Kapitel dieser Arbeit noch genauer diskutiert (Kapitel 5.1). Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass der Substituent in 2-Position des Naphthylringes einen wesentlich größeren Einfluss auf den Cycloadditionsprozess sowie die damit zusammenhängende Selektivität und Ausbeute besitzt, als vergleichsweise der Substituent am Nitril.



Eintrag	Diin	Biaryl	T (C°)/t (h)	Ausbeute (%) ^a	Sel. (% ee) ^c
1	40	159	-20/72	11	52 ^d
2	42	160	-20/72	9	22 ^d
3	42	160^b	+3/36	50	55
4	45	161	-20/72	17	90
5	45	161	+3/48	65	87
6	46	162	-20/72	20	36
7	49	163	-20/30	58	77

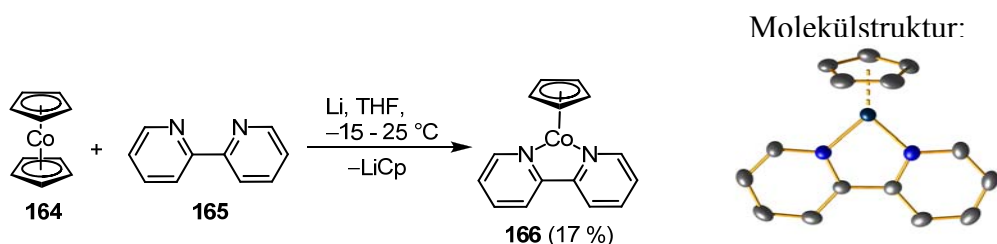
^a Isolierte Ausbeute. ^b 5 mol-% des Katalysators **23** wurden verwendet. ^c Bestimmung für das isolierte Produkt. ^d Bestimmung der Selektivität stellte sich als schwierig heraus, da nur eine geringe Menge an Produkt isoliert werden konnte.

Tab. 4.2 Variation des Restes R' in 2-Position am Naphthylringsystem

4.2 Inhibierung der cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion

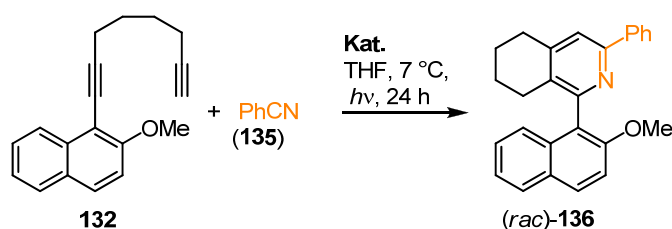
Während der Cycloaddition von **132** mit **155** konnte überraschenderweise nicht das gewünschte 2,2'-Bipyridinderivat (**156**) erhalten werden (Tab. 4.1, Eintrag 12). Es wurde hier beim Reaktionsverlauf ein charakteristischer Farbumschlag zu violett beobachtet, der dahingehend interpretiert werden kann, dass es zu einer Metallkomplexbildung mit dem entsprechenden Bipyridin kam, was zu einer Inhibierung der CpCo-Spezies führte. Diese Fähigkeiten zur Koordination von Metallionen erklärt die Bedeutung des 2,2'-Bipyridinfragments, als eine eigene Klasse von chelatisierenden, heterocyclischen Liganden, mit enormer Anwendungsbreite.^[80] Es gibt eine Vielzahl von Darstellungsmethoden für substituierte 2,2'-Bipyridine (bpy) mittels Kreuzkupplungsreaktionen.^[81] Aber auch die übergangsmetallkatalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zur Darstellung von 2,2'-Bipyridinen ist bereits bekannt, wobei allerdings häufig hohe Reaktionstemperaturen oder Mikrowellenstrahlung eingesetzt werden müssen.^[82] Aufgrund der gemachten Beobachtung sollte die Synthese und der Einsatz von [CpCo(bpy)] (**166**), als Modellkomplex in der [2+2+2]-Cycloaddition, eingehend untersucht werden (Schema 4.2). Angelehnt an eine bereits beschriebene Versuchsvorschrift war durch Substitution eines Cp-Ligandens am Cobaltocen die Darstellung des Komplexes **166** realisiert worden.^[83] Die isolierte Ausbeute betrug nur 17 %, was jedoch für weiterführende

Experimente vollkommen ausreichte. Erstmals konnte die Molekülstruktur des Komplexes **166** röntgenkristallographisch bestimmt werden.



Schema 4.2 Zur Darstellung des CpCo(bpy)-Komplexes (**166**) und seine Festkörperstruktur

In einer Versuchsreihe wurden, neben [CpCo(COD)] als Präkatalysatorkomplex, unterschiedliche Mengen von 2,2'-Bipyridin bei den Cyclisierungen zugesetzt. Es war eindeutig, dass es bei Erhöhung der bpy-Konzentration zu einer starken Verminderung der Ausbeute kam (Tab. 4.3, Eintrag 2 und 3). Der Einsatz von reinem Komplex **166** in einer [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion zeigte keine Produktbildung, was ebenfalls eine Bestätigung für die postulierte Inhibierung ist (Tab. 4.3, Eintrag 4). Es wurde angenommen, dass es bei der Verwendung von 2-Cyanopyridin (**155**) in der Cycloadditionsreaktion mit dem Diin **132** die Bildung eines η^5 -Cyclopentadienylcobalt-2,2'-bipyridin-Komplexes erfolgt, welcher in der Cycloadditionsreaktion inaktiv ist, da die durch Bestrahlung zugeführte Energie nicht ausreicht, um den Liganden wieder vom Cobalt abzuspalten und den Komplex zu reaktivieren (Tab. 4.1, Eintrag 12).



Eintrag	Katalysatorsystem (Kat.)	Ausbeute ^a
1	[CpCo(COD)]	86 %
2	10 mol-% [CpCo(COD)] und 12.5 mol-% bpy	49 %
3	10 mol % [CpCo(COD)] und 60 mol-% bpy	6 %
4	10 mol-% [CpCo(bpy)]	- ^b
^a Ausbeuten mit GC bestimmt. ^b Keine Produktbildung beobachtet.		

Tab. 4.3 Inhibierungsexperimente zur Cycloaddition mit 2-Cyanopyridin

Anhand dieser systematischen Kontrollexperimente konnte verdeutlicht werden, dass der Zusatz von 2,2'-Bipyridin eine Inhibierung der [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion mit dem Katalysatorkomplex [CpCo(COD)] verursachte. Auch die beobachtete Farbänderung der Reaktionslösungen zu violett, als charakteristische Farbe des Komplexes **166**, deutete auf die Bildung eines zu **166** strukturell ähnlichen Komplexes hin. Da es sich um katalytische Reaktionen handelte, konnte aus den Reaktionslösungen der entstandene Cobaltkomplex nicht isoliert werden. Allerdings belegten NMR-Spektren eindeutig die Bildung eines CpCo-bpy-Komplexes (siehe dazu 7.10.3 und 7.10.4), wobei zusätzlich die vermutete Spezies mit ESI-Massenspektrometrie identifiziert wurde.

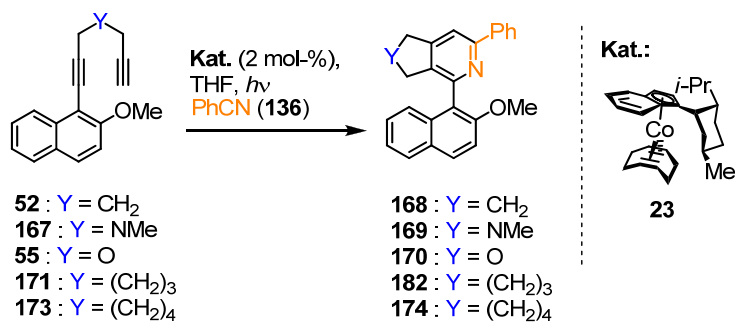
4.3 Cyclisierungen mit Variationen der Naphthyldiin-Struktur

4.3.1 Cycloadditionen mit Benzonitril

Die Darstellung von Isochinolinderivaten, bei denen sich ein Sechsring im Rückgrat des Pyridins befand, erfolgte in den bisherigen Untersuchungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten (Tab. 4.2 und 4.3). Durch den Einsatz eines chiralen Cobaltkomplexes sind gute bis sehr gute Enantioselektivitäten erreicht worden.

4.3.1.1 Variation der Alkylkettenlänge der Diene

Die Anwendung der Cycloaddition zur Bildung von Sieben- oder Achtringen im Rückgrat des neugebildeten Pyridinrings, welche eine gute Enantioselektivität ermöglichen sollten, führte zu keinen Ergebnissen, da sich hier mit dem eingesetzten Katalysatorkomplex (**23**) nur geringe bzw. keine Umsätze zeigten (Tabelle 4.4, Eintrag 4 - 5). Systeme mit Fünfringen im Rückgrat konnten, wie in Tabelle 4.4 (in Eintrag 1 - 3) ersichtlich, mit guten Ausbeuten synthetisiert werden, jedoch ohne jegliche Enantiomerenüberschüsse.



Eintrag	Diin	Biaryl	T(°C)	Ausbeute (%) ^a	Sel. (% ee)
1	52	168	-20	72	-
2	167	169	-20	64	-
3	55	170	+5	59 ^b	-
4	171	172	+3	- ^c	-
5	173	174	+3	-	-

^a Isolierte Ausbeuten ^b 5 mol-% [CpCo(COD)]. ^c 6% Umsetzung mittels GC beobachtet.

Tab. 4.4 Übersicht zu den Cyclisierungen mit unterschiedlich großen Ringen im Rückgrat

Bei den analytischen Untersuchungen der Racemate (**168**, **169**, **170**) mittels dynamischer chiraler HPLC wurde bei Raumtemperatur nur ein Signal registriert. Die Senkung der Säulentemperatur ergab erst unterhalb von 10 °C eine vollständige Trennung der Verbindung **168** in die Enantiomere. Dieses Ergebnis zeigt, dass bereits bei Raumtemperatur eine freie Rotation um die chirale Biarylachse stattfand.

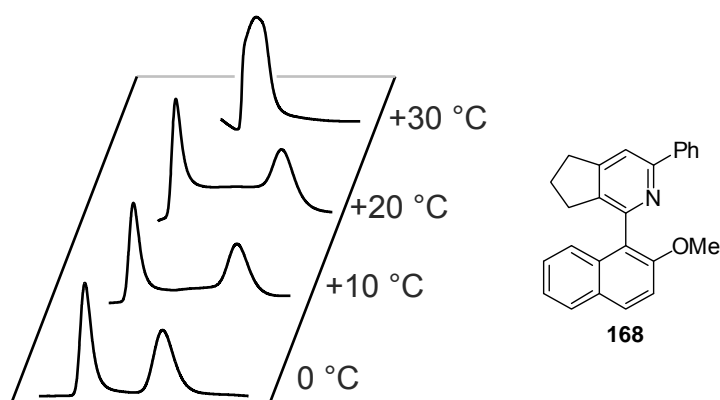
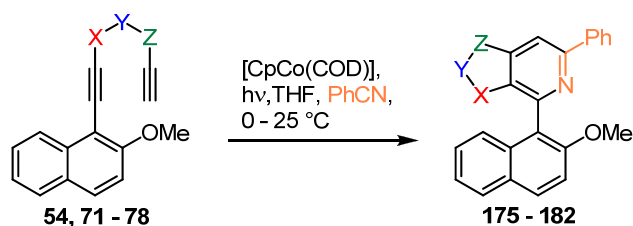


Abb. 4.1 HPLC-Kurve des unsubstituierten Fünfringsystems **168**

Aufgrund dieser Resultate schließen sich weiterführende Fragestellungen zu stabilisierenden, strukturellen Einflüssen auf die neugebildete chirale Achse an.

4.3.1.2 Einführung unterschiedlicher Funktionalitäten

Die Darstellung von axial-chiralen Pyridinderivaten mit einem neugebildeten cyclischen Fünfringgerüst im Rückgrat ist Untersuchungsgegenstand dieses Kapitels. Ziel ist es, durch sperrige Substituenten an bestimmten Positionen des Fünfringes am Naphthylsystem, eine Rotation um die chirale Achse zu verhindern. Für diese Untersuchungen konnte eine Reihe von Cycloadditionsprodukten isoliert werden. Bei allen Experimenten wurde zunächst [CpCo(COD)] als Präkatalysatorkomplex eingesetzt, um das racemische Gemisch des jeweiligen Biaryls zu erhalten und dieses dann anschließend, mittels chiraler HPLC, zu trennen. Die Verbindungen **175** und **176** sind Beispiele für die Modifikation in **Y**-Position, bei der die beiden sterisch anspruchsvollen Gruppen, Mesityl und Bis-(methoxycarbonyl), eingeführt worden sind (Tab. 4.5, Eintrag 1 und 2). Vorwiegend wurden Variationen in **X**-Position zum Pyridinring durchgeführt, da diese bei der Bearbeitung der Thematik besonders vielversprechend erschienen (Tab. 4.5, Eintrag 3 - 8). Zusätzlich erfolgte die Modifikation von einzelnen Gruppen im Fünfring, um somit Erkenntnisse über deren Einfluss auf die Ausbeute und Stabilität der chiralen Achse zu erhalten. Dadurch konnte schließlich verschiedene Funktionalitäten wie Ester, Amide und beispielweise freie Amine miteinander verglichen werden. Bei Cyclotrimersierung des freien Amins **71** mit Benzonitril wurde das Biaryl **181** mit einer Ausbeute von 52 % erhalten (Tab. 4.5, Eintrag 6). Im Vergleich dazu erfolgte die Cycloaddition der methylierten Verbindung **72** nur in einer Ausbeute von 35 % (Tab. 4.5, Eintrag 7). Auch die minimale Variation einer Sauerstofffunktion zeigte beim Biaryl **182** einer erheblichen Verbesserung der Ausbeute auf 70 % von vorher erzielten 39 % beim Heterobiaryl **178** (Tab. 4.5, Eintrag 4 und 8). Die erhaltenen Ausbeuten bewegten sich also zwischen 35 und 70 %, welche in Anbetracht der teilweise sterisch anspruchsvollen Substituenten an den Biarylen als gut bewertet werden können (Tabelle 4.5).



Eintrag	Diin	Biaryl	T (°C)/t (h)	Ausbeute ^a
1	78	 175	25/24	43 %
2	74	 176	5/17	45 %
3	54	 177	5/18	44 %
4	75	 178	25/25	39 %
5	73	 179	25/24	42 %
6	71	 180	25/24	52 %
7	72	 181	25/24	35 %
8	76	 182	25/20	70 %

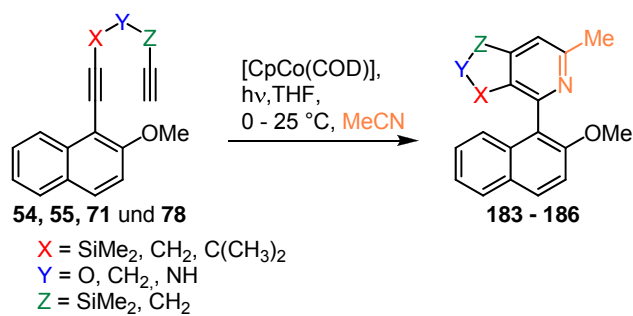
^a Dabei handelt es sich um isolierte Ausbeuten.

Tab. 4.5 Übersicht zu den verschiedenen Cycloadditionsprodukten

4.3.2 Cycloadditionen mit Acetonitril

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben wird eine Ausbeutesteigerung mit Verringerung des sterischen Anspruches der Substituenten am Nitril erreicht. In diesem Zusammenhang wurden weiterführende Untersuchungen angestellt, wobei Acetonitril, anstelle des Benzonitrils, in der Cycloaddition Anwendung fand. Bei dem Diin **54** kam es sogar fast zu einer Verdopplung der Ausbeute von akzeptablen 44 % im Fall des Benzonitrils (Tab. 4.5, Eintrag 3) auf exzellente 93 % bei Acetonitril (Tab. 4.6, Eintrag 1). Das Biaryl **185** konnte ebenfalls mit einer höheren Ausbeute isoliert werden (Tab. 4.6, Eintrag 3). Bei zwei weiteren Verbindungen (**184** und **186**) wurde jedoch eine Verringerung der Ausbeute beobachtet (Tabelle 4.6, Eintrag 2 und 4). Wie auch in Tabelle 4.1 (Eintrag 1 und 2) aufgeführt, zeigte sich beim Octadiinderivat (**132**) in der Cycloaddition mit Acetonitril im Vergleich zum Benzonitril eine geringere Ausbeute. Die Reaktionstemperaturen wurden bei diesen Versuchen auf 0 °C festgelegt, da keine Einbußen an Ausbeute im Vergleich zu 25 °C ersichtlich waren.

Anhand der erhaltenen Ergebnisse kann nicht, wie erwartet, ein allgemeiner Trend bei der Verwendung von Acetonitril anstelle von Benzonitril in der [2+2+2]-Cycloaddition mit Heptadiinen abgeleitet werden.



Eintrag	Edukt	Cycloadditionsprodukt	T (°C)/t (h)	Ausbeute ^a
1	54	183	0/24	93 %
2	71	184	0/25	43 %
3	78	185	0/25	65 %
4	55	186	0/26	24 %

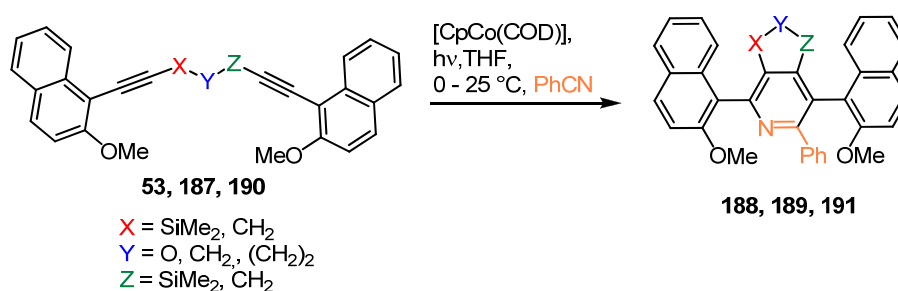
^a Dabei handelt es sich um isolierte Ausbeuten.

Tab. 4.6 Übersicht zu den Cycloadditionen mit Acetonitril (**133**)

4.4 Untersuchungen zu Cycloadditionen mit diarylierten, internen Diinen

Bei der Durchführung der Sonogashira-Kupplungen der jeweiligen Diine mit 1-Iod-2-methoxynaphthalin entstanden die zweifach substituierten Diine **53**, **187** und **190** als Nebenprodukte der Arylierung. Es erschien als interessante Fragestellung, ob auch diese internen Diine als Substrate in der photoassitierten cobaltkatalysierten Cycloaddition geeignet sind. Die Darstellung der Diastereomere wurde in der Cycloadditionsreaktion mit Benzonitril als Testsubstrat untersucht (Tab. 4.7). Ähnliche Untersuchungen sind von Shibata *et al.* durchgeführt worden, jedoch handelte es sich dabei um carbocyclische Analoga.^[63]

Bei Anwendung der zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen der Cycloaddition konnte die Produktbildung nur in sehr kleinen Ausbeuten beobachtet werden (Tab. 4.7, Eintrag 1 und 2). Im Fall des Diins **187** wurde nur das Edukt reisoliert (Tab. 4.7, Eintrag 3).



Eintrag	Eingesetztes Diin	Erwartetes Produkt	Bemerkung
1	<p style="text-align: center;">187</p>	<p style="text-align: center;">188</p>	Produktbildung bestätigt durch GC-MS, <5 % Ausbeute (nicht isoliert).
2	<p style="text-align: center;">53</p>	<p style="text-align: center;">189</p>	Produktbildung bestätigt durch ¹ H-NMR-Spektrum, <10 % isolierte Ausbeute.
3	<p style="text-align: center;">190</p>	<p style="text-align: center;">191</p>	Es konnte nur das Edukt reisoliert werden.

Tab. 4.7 Versuchte Darstellung der Triaryle **188**, **189** und **191**

Somit erwiesen sich die ausgewählten Substrate als ungeeignet für die asymmetrische [2+2+2]-Cycloaddition zur selektiven Darstellung von Stereoisomeren.

4.5 Untersuchungen zur Stabilität der Cycloadditionsprodukte

Die Stabilität der axial-chiralen Enantiomere hängt von der Höhe der Rotationsbarriere ab. Bei der Überwindung dieser Barriere spielt die Temperatur eine wichtige Rolle, wodurch es zum Verlust der Chiralität kommen kann.^[84] Die Untersuchungen mit der dynamischen chiralen HPLC sollten zur Einschätzung der Stabilität der chiralen Biarylachse beitragen. Das schrittweise Erhöhen der Temperaturen der HPLC-Säulen kann aufzeigen, bei welcher Temperatur es zu einer Plateaubildung kommt. Dieses optische Zusammenlaufen der beiden Signale kann als Maß festgelegt werden, bei der eine freie, ungehinderte Rotation möglich ist. Das Temperaturmaximum für diese Analysenmethode liegt aufgrund der Siedepunkte der Eluenten bei 60 °C, d. h. Verbindungen, die unter 60 °C ihre Konfiguration beibehalten, werden im Weiteren als konfigurationsstabil definiert. Bei einigen Verbindungen, wie z. B. bei dem Referenzsystem **168** ist eine Erniedrigung der Säulentemperatur notwendig, um eine Trennung der Signale zu erreichen. Bei 20 °C hat sich in diesem Fall schon ein starkes Plateau ausgebildet, was darauf hindeutet, dass bei Raumtemperatur schon eine verhältnismäßig ungehinderte Rotation dieses Biaryls um die chirale Achse möglich ist (Abb. 4.2). Auch bei Verbindung **177** waren ebenfalls niedrigere Temperaturen der HPLC-Säule erforderlich, um eine Trennung der Enantiomere zu erreichen. Hier wurde eine höhere Stabilität der chiralen Achse im Vergleich zu **168** registriert. Die beiden Methylgruppen, die sich am Silicium in direkter Nachbarschaft zum Naphthylring befinden, scheinen jedoch nicht den erwarteten, stabilisierenden Effekt auszuüben. Die Variation des Restes am Nitril und deren Einfluss auf die Stabilität der chiralen Biarylachse wurde auch untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass diese Gruppe keine erheblichen Veränderungen in den HPLC-Kurven verursachen und damit der Einfluss dieses Restes auf die Stabilität der chiralen Achse gering ist (Abb. 4.2, **177** und **183**). Eine weitere Erkenntnis war, dass eine Substitution in **Y**-Position, durch Verwendung einer sterisch anspruchsvollen Gruppe, zu keiner Erhöhung der Stabilität der chiralen Biarylachse führte. Bei den Biarylsystemen **175** und **176** konnte trotz Kühlung der Säulen bis auf 4 °C keine Trennung, mit der dynamischen chiralen HPLC, erreicht werden.

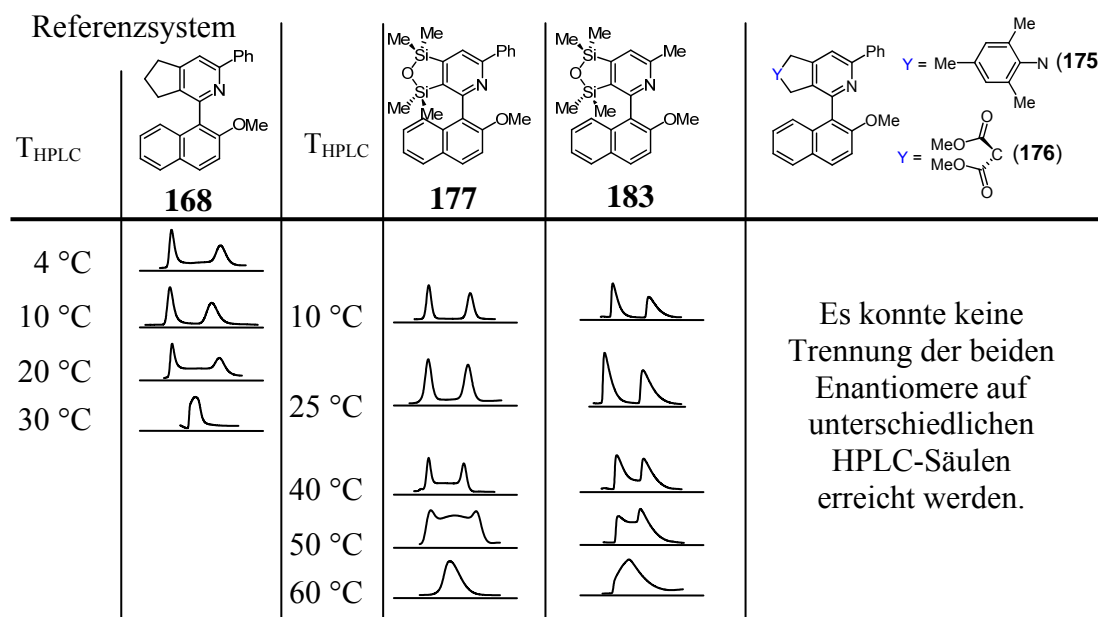


Abb. 4.2 Vergleich der dynamischen chiralen HPLC-Kurven von den Biarylen **168**, **177** und **183**

Zusätzlich zu den in Abbildung 4.2 beschriebenen Systemen wurden weitere Biarylverbindungen bereits erfolgreich synthetisiert (Abb. 4.3). Erfreulicherweise besaßen einige Biaryle, wie z. B. **178** – **181**, ähnliche Stabilitäten wie die Vergleichsverbindung **136**. Da bei 60 °C das Temperaturmaximum unter den verwendeten Bedingungen der HPLC-Analytik erreicht war, konnte im Vergleich zur Referenzverbindung (**136**) keine weitere Abstufung zu den abweichenden Stabilitäten vorgenommen werden. Das Biaryl **182** bildet, im Gegensatz zu den anderen in dieser Abbildung aufgeführten Verbindungen bei 60 °C ein Plateau aus, was auf eine geringe Stabilität der chiralen Achse zurückzuführen war (Abb. 4.3). Bei genauerer Betrachtung der Verbindungen **178** und **182** wurde deutlich, dass schon eine sehr geringe Veränderung im Fünfring, wie in diesem Fall der Austausch einer CH_2 -Gruppe durch ein Sauerstoffatom, eine enorme Auswirkung auf die Stabilität der Biarylachse besaß.

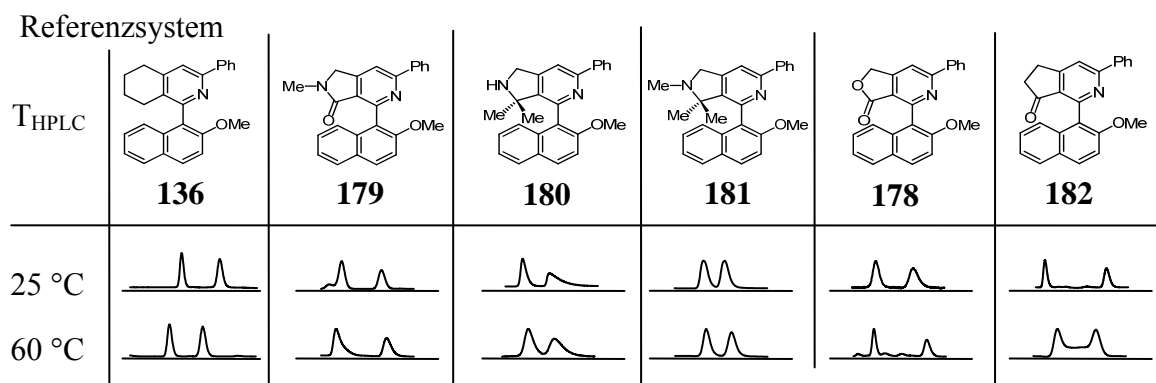


Abb. 4.3 Vergleich der HPLC-Kurven zum Referenzsystem **136**

Um die Racemisierungsgeschwindigkeit zeitlich einschätzen zu können, sind wiederum Versuche mit der dynamischen chiralen HPLC vorgenommen worden (Abb. 4.4). Dabei wurde präparativ ein Enantiomer aufgefangen und von Zeit zu Zeit das Enantiomerenverhältnis in der Lösung erneut bestimmt. Bei Verbindung **177** waren die zeitlichen Messabstände sehr klein gewählt, da bereits bei Raumtemperatur eine relativ schnelle (bereits innerhalb einer Stunde) Racemisierung stattfand. Ein langsamer Racemisierungsprozess konnte bei Biaryl **180** dokumentiert werden, welcher über mehrere Tage hinweg untersucht wurde. Die Referenzverbindung **136** zeigte auch nach 60 Tagen keine registrierbare Racemisierung.

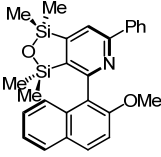
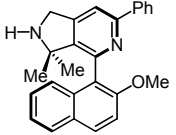
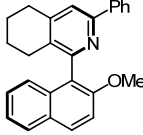
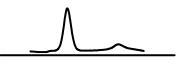
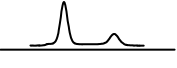
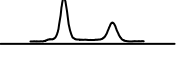
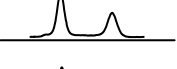
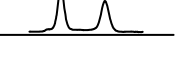
<div style="text-align: center;">  177 </div>		<div style="text-align: center;">  180 </div>		<div style="text-align: center;">  136 </div>	
Zeit (Racemisierungsgrad) bei 25 °C		Zeit (Racemisierungsgrad)		Zeit (Racemisierungsgrad)	
0 min (36 %)		1 d (12 %)		1 d (0 %)	
12 min (48 %)		7 d (15 %)		7 d (0 %)	
24 min (70 %)		9 d (18 %)		15 d (0 %)	
36 min (82 %)		10 d (18 %)		30 d (0 %)	
60 min (100 %)		22 d (20 %)		60 d (0 %)	

Abb. 4.4 Racemisierungsverhalten von drei ausgewählten Verbindungen

Die Abbildung 4.5 gibt eine zusammenfassende Übersicht zur Einstufung der unterschiedlichen, thermischen Stabilitäten der chiralen, neusynthetisierten Biarylverbindungen, die aus den dynamischen chiralen HPLC-Untersuchungen erhalten wurden. Geringe Stabilitäten sind bei den im Rückgrat unsubstituierten Fünfringen und bei der Substitution in Y-Position beobachtet worden. Etwas höhere Stabilität besaß dann die Verbindung **177**, bei der es erst bei 40 °C zum Zusammenlaufen der beiden Signale kam. Das Biaryl **182** zeigte bei 60 °C im Vergleich zu den anderen Biarylen **178 - 181** und **136** bereits eine Plateaubildung und wurde deshalb als weniger stabil eingestuft. Da mit den zur Verfügung stehenden analytischen Mitteln keine genaueren Abstufungen der Biaryle **178 - 181** und **136** möglich waren, musste man hier auf theoretische Methoden zurückgreifen

(siehe Kapitel 4.9). Anhand der Ergebnisse, die durch die chiralen HPLC-Analytik erhalten wurden, erwies sich der unsubstituierte Sechsring, im Vergleich zu Biarylen mit sterischen anspruchsvollen Gruppen im gesättigten Fünfring-Rückgrat, immer noch als stabiler (Abb. 4.3). Bei den durchgeführten HPLC-Untersuchungen können Interaktionen des Packungsmaterials der Säulen nicht ausgeschlossen werden, wodurch auch das temperaturabhängige Trennverhalten der Biarylverbindungen beeinflusst werden kann.

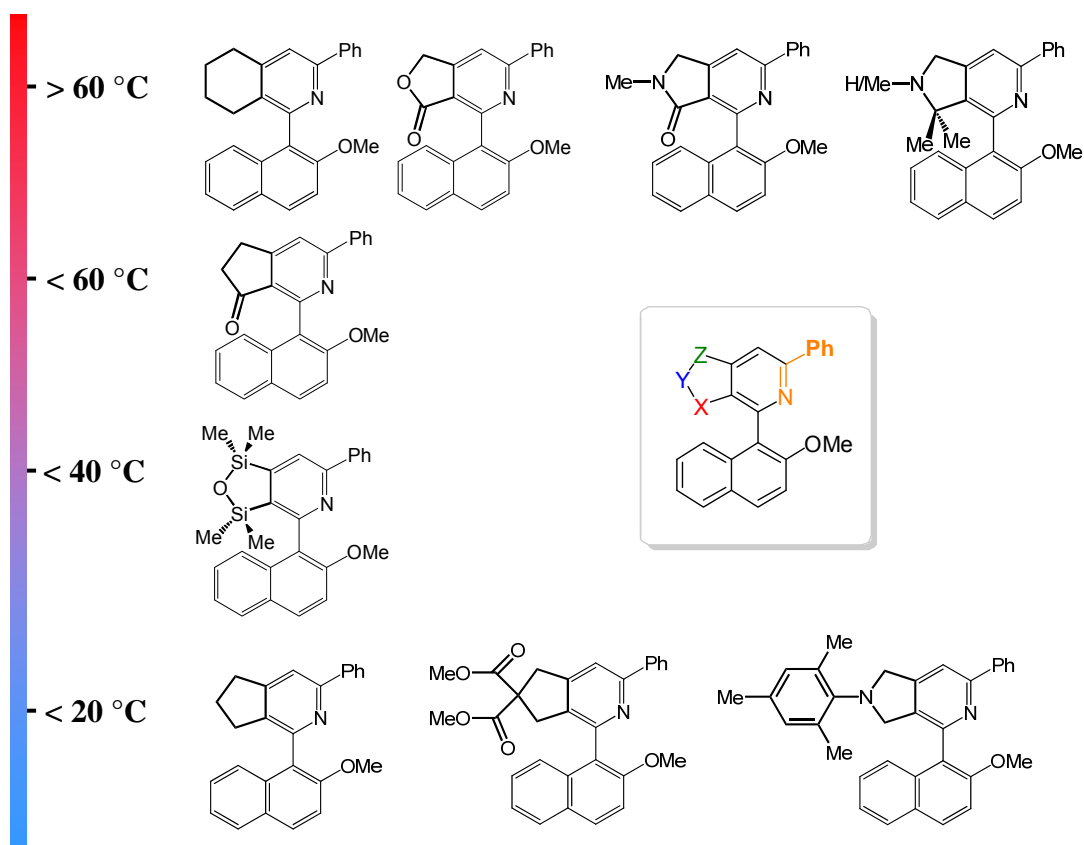
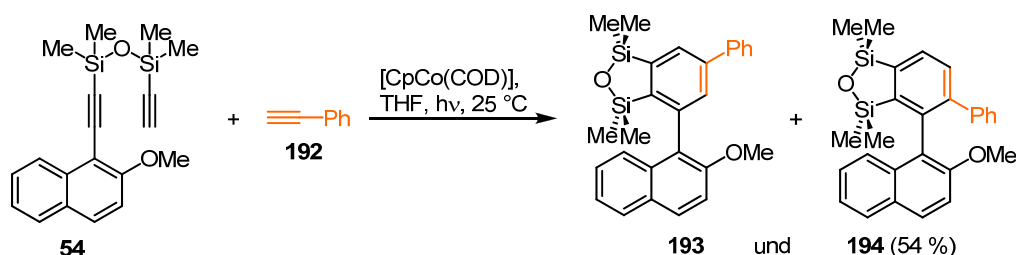


Abb. 4.5 Zusammenfassende Übersicht zu den thermischen Stabilitäten der chiralen Achsen der neu synthetisierten Biaryle

4.6 Synthese von carbocyclischen Analoga

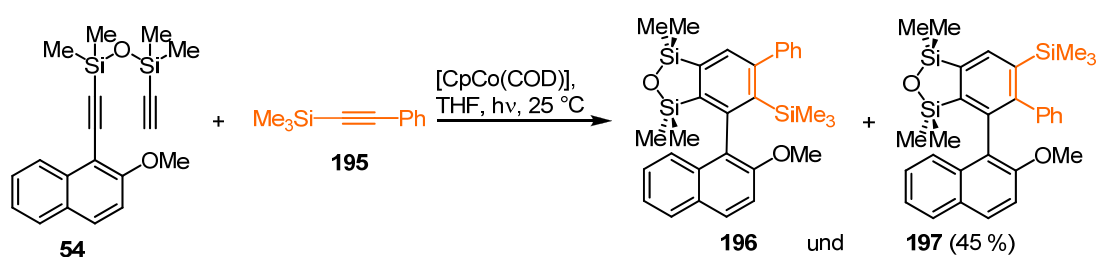
Aus der Literatur ist bekannt, dass Verbindungen ohne Stickstoff in 2-Position, d. h. nahe der chiralen Achse im Ringsystem, schon bei Raumtemperatur und auch höheren Temperaturen eine konfigurationsstabile Biarylachse bilden.^[85] Da das Stickstoffatom im aromatischen Ring, durch die *ortho*-Position zur Biarylachse vermutlich eine entscheidende Rolle beim Racemisierungsverhalten der Biarylverbindung spielt, wurde für die Synthese der entsprechenden carbocyclischen Verbindungen Benzonitril durch Phenylacetylen (**192**) in der cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloaddition mit dem entsprechenden Diin ersetzt. Durch diese Modifikation des Kupplungspartners sollte eine Verbesserung des Trennverhaltens erzielt werden können. Die gewünschte Reaktion konnte in guten Ausbeuten realisiert werden

(Schema 4.2). Da die Nitrile auch die Regioselektivität der Cycloaddition beeinflussen, wurde bei der Reaktion mit Phenylacetylen mit der Bildung von Regioisomeren gerechnet, was tatsächlich auch der Fall war. Eine säulenchromatographische Trennung dieser beiden Verbindungen **193** und **194** konnte auch durch Variation von verschiedenen Eluenten nicht ermöglicht werden. Von ähnlichen Ergebnissen zur Bildung von Regioisomeren bei der [2+2+2]-Cyclotrimerisierung wurde bereits von Hilt *et al.* berichtet.^[86]



Schema 4.2 Cycloaddition von **54** mit Phenylacetylen (**192**)

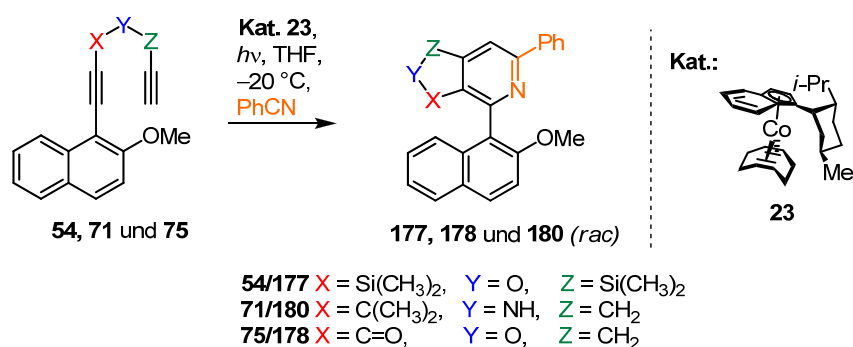
Der Einsatz von TMS-geschütztem Phenylacetylen in der Cycloaddition, die anschließende säulenchromatographische Trennung und die Abspaltung der Trimethylsilyl-Schutzgruppe sollte die Isolierung der Verbindungen **193** und **194** ermöglichen. Hier wurden ebenso die Bildung der Stereoisomere **196** und **197** beobachtet (Schema 4.3), welche allerdings chromatographisch nicht getrennt werden konnten. Deshalb erfolgten keine HPLC-Untersuchungen, welche eine Aussage zur Einschätzung der Stabilität der chiralen Achse bei carbocyclischen Verbindungen im Vergleich zu den bislang studierten heterocyclischen Cycloadditionsprodukten zulassen würden.



Schema 4.3 Cycloaddition von **54** mit Trimethylsilylphenylacetylen (**195**)

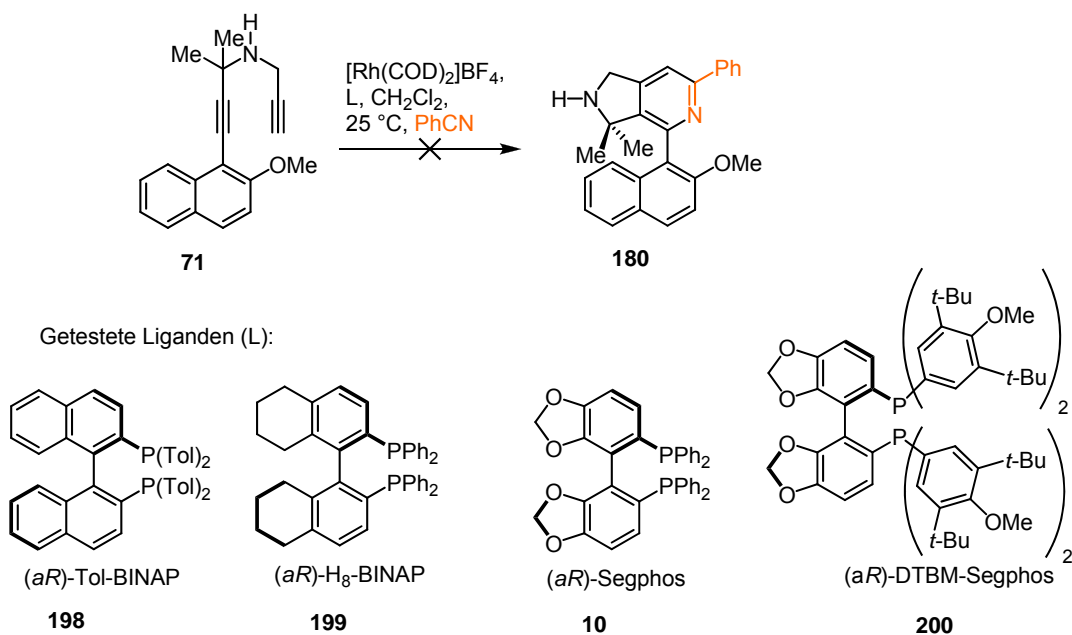
4.7 Untersuchungen zur Induktion von Chiralität

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Chiralität der Biarylsysteme mit Fünfringen im Rückgrat durch Verwendung chiraler Katalysatorkomplexe, wie beispielsweise **23**, induziert werden. Allerdings erzielte die Umsetzung unterschiedlichster Heptadiine, wobei die entstehenden Cycloadditionsprodukte ausreichend hohe Rotationsbarrieren besitzen müssten, auch bei tiefen Temperaturen ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) keine Enantiomerenüberschüsse (Schema 4.4). Da unter den photokatalytischen Bedingungen keine chirale Induktion beobachtet wurde, sind auf Rhodium und Nickel basierende, literaturbekannte, chirale Katalysatorsysteme unter rein thermischen Reaktionsbedingungen evaluiert worden.



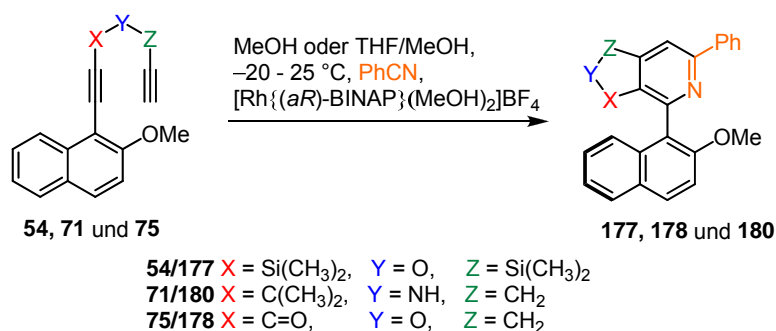
Schema 4.4 Versuchte photokatalysierte asymmetrische Cycloaddition der Diene **54**, **71** und **75**

Die ersten Testungen fanden an *in situ*-erzeugten Rhodium-Präkatalysatoromplexen in Anlehnung an die Arbeiten von Tanaka *et al.* statt.^[87] Vorteilhaft bei der beschriebenen Reaktionsführung ist, dass die Cycloadditionen meist bei Raumtemperatur ablaufen und keine Energiezufuhr in Form von Licht erfolgt. Es wurde zunächst versucht, das Biaryl **180**, welches nach den Voruntersuchungen eine bis $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabile chirale Achse besitzt, mit verschiedenen chiralen *in situ*-generierten Rhodiumkomplexen aus **71** darzustellen (Schema 4.5). Nur bei Einsatz von H₈-BINAP (**199**) und Durchführung der Reaktion mit einem großen Überschuss an Benzonnitril konnte die Bildung des Cycloadditionsproduktes (**180**) mit einer geringen Ausbeute beobachtet werden. Dabei wurden jedoch auch eine Reihe unbekannter Nebenprodukte gefunden, welche sich nur schwierig von dem in geringen Mengen vorliegenden Hauptprodukt abtrennen ließen.



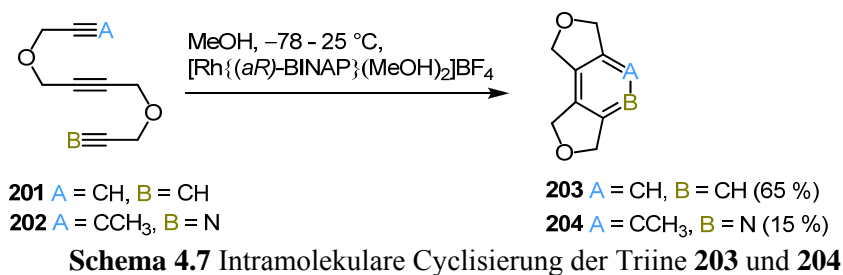
Schema 4.5 Chirale Induktion bei der rhodiumkatalysierten Cycloaddition mit chiralen Bisphosphan-Liganden

Daraufhin ist der Rhodium-Solvens-Komplex $[\text{Rh}\{(aR)\text{-BINAP}\}(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$, welcher in der Gruppe von D. Heller in Hydrierungen Anwendung findet, in der Cycloaddition getestet worden.^[88] Hierbei kam es laut GC-Analyse ebenfalls zur Bildung einer großen Menge an undefinierten Nebenprodukten. Die Aufarbeitung und säulenchromatographische Trennung gestaltete sich schwierig, sodass eine Identifizierung der Nebenprodukte unmöglich war (Schema 4.6).

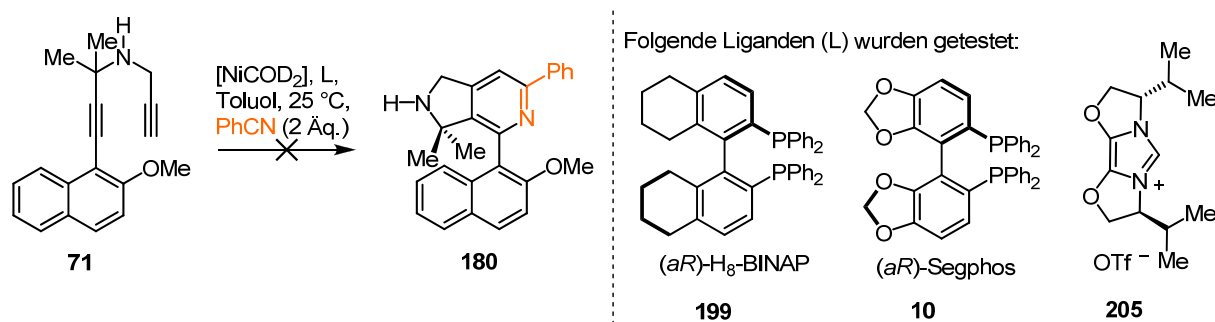


Schema 4.6 Intermolekulare Cyclisierung mit einem Rhodium-Solvens-Komplex

Um das Potenzial dieses Rhodium-Solvens-Komplexes genauer abschätzen zu können, sollte nun eine intramolekulare Cyclisierung durchgeführt werden. Wie sich herausstellte, entstand in diesem Fall selektiv und mit sehr guter Ausbeute das Cycloadditionsprodukt **203**. Bei dem gebildeten heterocyclischen Ring **204** war die Ausbeute wesentlich geringer (Schema 4.7). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei den Rhodiumkomplexen die Bildung carbocyclischer Ringe bevorzugt ist.^[89]



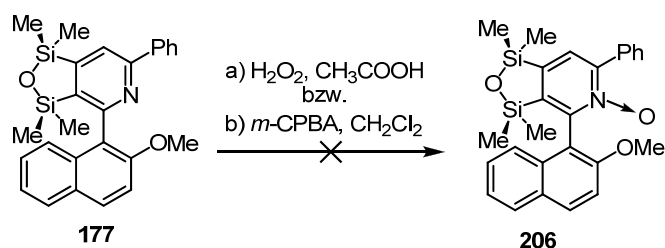
Zusätzlich war die Anwendung der auf Nickel-basierten Systeme von Louie *et al.* untersucht worden, bei den NHC-Liganden in Verbindung mit [Ni(COD)₂] *in situ* einen aktiven Katalysatorkomplex bildeten.^[36b] Auch Variationen der Ligandensysteme und der Einsatz von Segphos und H₈-BINAP (**199**) (Schema 4.8) führten zu keiner Bildung des Cycloadditionsproduktes.



Schema 4.8 Versuchte Cycloaddition mit [Ni(COD)₂] und verschiedenen chirale Liganden angelehnt an Arbeiten von Louie *et al.*^[36b]

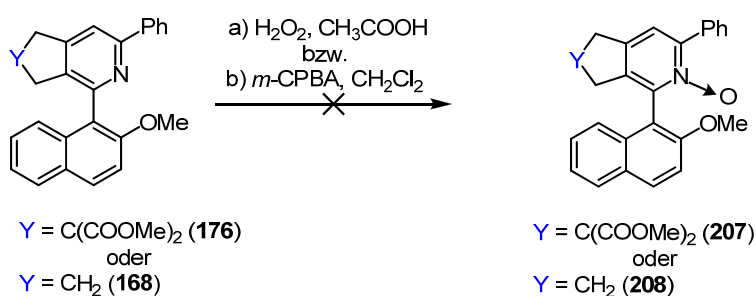
4.8 Nachträgliche Modifikationen der synthetisierten Biarylsysteme

Der Stickstoff scheint in den Biarylmolekülen eine wichtige Rolle für die Konfigurationsstabilität zu spielen, was höchstwahrscheinlich auf sein freies Elektronenpaar zurückzuführen ist, welches einen räumlich geringeren Platzbedarf als beispielsweise ein Proton aus einer C-H-Funktion hat. Durch eine anschließende Funktionalisierung des Ringstickstoffatoms des Cycloadditionsproduktes soll diese Abhängigkeit überprüft werden, indem eine Oxidation am Stickstoff eine Erhöhung der Rotationsbarriere bewirkt und somit die Racemattrennung bei Raumtemperatur ermöglicht. In Schema 4.9 sind die beiden untersuchten Methoden zur Oxidation der Verbindung **177** gezeigt. Während der Reaktionen kam es allerdings zur Abspaltung der Silylgruppen und somit zum Aufbrechen des Fünfringes, sodass die gewünschte Verbindung **206** auf diesem Wege nicht synthetisiert werden konnte.



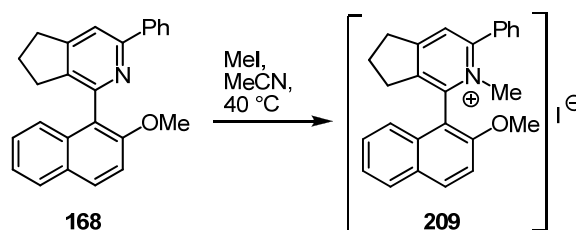
Schema 4.9 Oxidationsversuche des Biaryls **177**

Daraufhin wurde die Darstellung der Verbindungen **207** bzw. **208** untersucht, da eine Trennung des Biaryls **176**, mit der dynamischen chiralen HPLC, ebenfalls nicht möglich war (Schema 4.10). Nach den durchgeführten Oxidationsversuchen, wobei eine Mischung aus Wasserstoffperoxid und Essigsäure sowie *meta*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan Anwendung fanden, konnte auch so das N-Oxid **207** nicht dargestellt werden. Die Umsetzung des Biaryls **168** nach den beschriebenen Reaktionsbedingungen ergab nur die Reisolierung des unoxidierten Eduktes.



Schema 4.10 Oxidationsversuche der Cycloadditionsprodukte **168** und **176**

Da eine Oxidation nicht erreicht werden konnte, wurde nach einer Methode zur Methylierung des Stickstoffatoms im Biarylring gesucht. Die Umsetzung der Verbindung **168** mit Methyljodid in Acetonitril führte zur Darstellung der Verbindung **209** (Schema 4.11).^[90] Nach der Isolierung und Identifizierung von **209** gelang es jedoch nicht, eine Trennung des Racemates, mittels dynamische chiraler HPLC, zu erzielen. Deshalb lässt sich an dieser Stelle kein Beweis für die Veränderung der Stabilität der chiralen Achse am Biarylsystem durch Funktionalisierung am Pyridin-N-Atom anführen.



Schema 4.11 Methylierung am Cycloadditionsprodukt **168**

4.9 Quantenmechanische Berechnungen von relativen Rotationsbarrieren

Um die experimentell gefundenen Stabilitätsunterschiede der Heterobiarylsysteme mit theoretischen Werten zu vergleichen, sind Rechnungen in Zusammenarbeit mit Dr. Marek Checinski durchgeführt worden. Dabei wurde eine komplette Rotation (360°) um die Biarylachse simuliert und somit die Energieänderung in Abhängigkeit vom Rotationswinkel extrapoliert (Abb. 4.6).

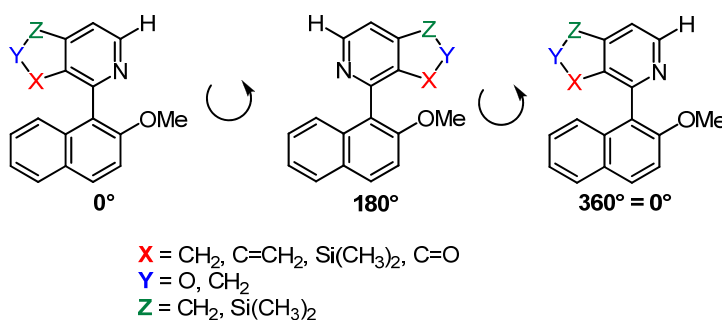


Abb. 4.6 Strukturelle Darstellung der simulierten Rotation

In der Nähe der Rotationswinkel 0° und 180° wurden keine exakten Übergangszustände simuliert, sondern Energiedifferenzen zur Gleichgewichtsstruktur bestimmt. Daher können diese quantenmechanischen Berechnungen nur für relative Vergleiche an strukturell ähnlichen Systemen angewendet werden. Wie in Diagramm 4.1 ersichtlich, besaßen bei den vier untersuchten Pyridinderivaten die Isochinolinverbindung **210** die höchste Rotationsbarriere.

Die Verbindung **211** mit dem Fünfring im Rückgrat zeigte im Vergleich zu **210** bei 180° eine wesentlich kleine Barriere. Es wurden zusätzlich zwei Biaryle betrachtet, die jeweils nur an einem Ring einen weiteren annelierten Ring aufwiesen. In beiden Fällen (**212** und **213**) sind deutlich geringere Rotationsbarrieren gefunden worden. In einer Publikation von B. Heller wurde von Rotationsbarrieren >110 kJ/mol bei strukturell ähnlichen Heterobiarylsystemen berichtet, was somit einen Vergleichswert zu den erhaltenen theoretischen Werten liefert.^[61h]

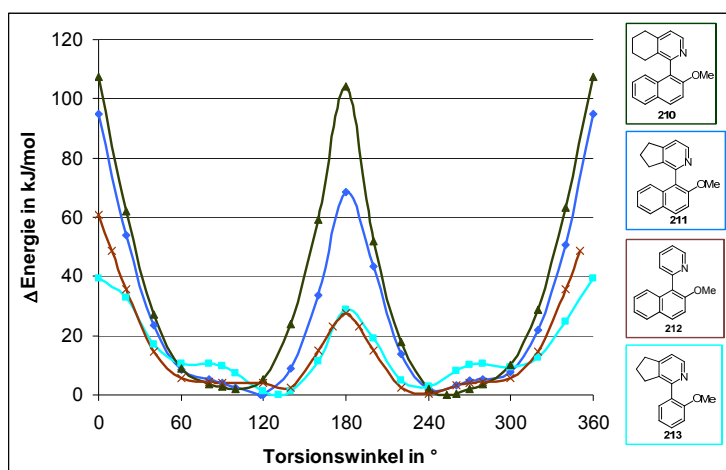


Diagramm 4.1 Vergleich der berechneten Energien der Rotationen zwischen verschiedenen Grundstrukturen

Eine Substitution am Stickstoff im Pyridin bzw. der komplette Austausch des Stickstoffs durch eine CH-Gruppe ist anschließend betrachtet worden (Diagramm 4.2). Dabei bestätigte sich die Vermutung, dass eine Protonierung oder Methylierung am Stickstoff eine Erhöhung der Stabilität der chiralen Achse bewirkt. Beim direkten Vergleich der beiden Verbindungen **214** und **216** ist bei 180° eine deutliche Energiedifferenz von 60 kJ/mol vorhanden. Bei 180° würden sich theoretisch die Methoxy- und die Methylgruppe bzw. der Wasserstoff direkt gegenüberstehen. Das carbocyclische Biaryl **215** ließ sich zwischen den Verbindungen **214** und **216** einordnen, obwohl eigentlich eine Übereinstimmung mit der Verbindung **216** erwartet wurde. Das Biaryl **211** besaß in diesem Fall erwartungsgemäß die geringste Stabilität der chiralen Achse.

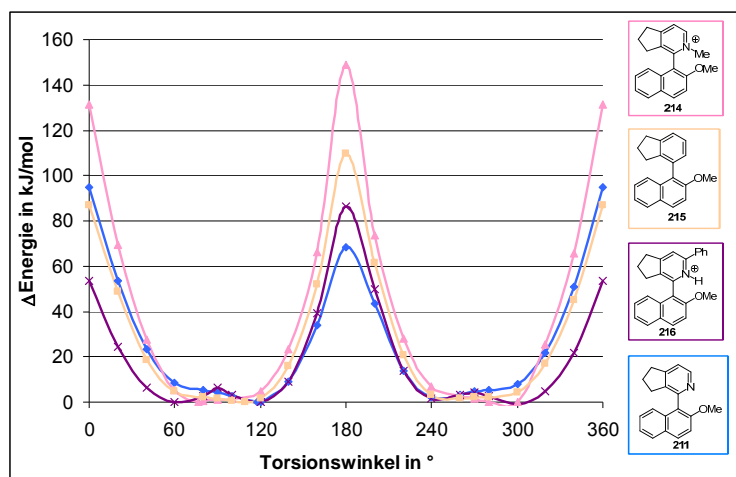


Diagramm 4.2 Vergleich der berechneten Energien der Rotationen zwischen den am Stickstoff oxidierten bzw. methylierten Biarylen und dem analogen carbocyclischen System

Da eine Änderung der Reste am eingesetzten Nitril ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit war, wurden mittels dynamischen chiraler HPLC die beiden Biarylverbindungen **177** und **183** bei gleichen Bedingungen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass der Austausch der Phenyl- gegen eine Methylgruppe keine sichtbaren Unterschiede beim Trennverhalten auf der HPLC-Säule und damit verbunden Stabilitätsunterschiede zur Folge hatte (Abb. 4.7).

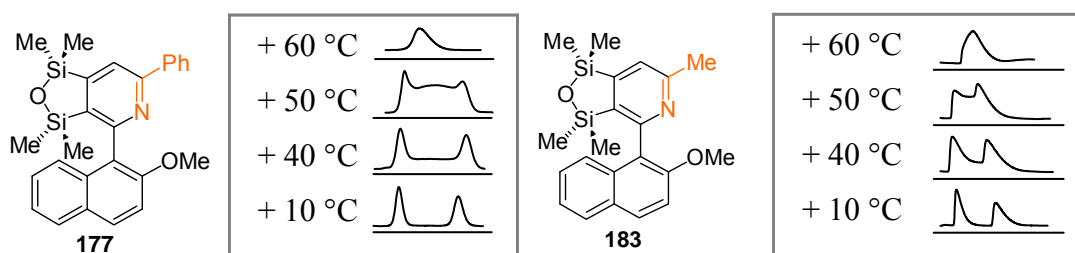


Abb. 4.7 Einfluss des Substituenten in *ortho*-Position zum N-Atom im Pyridinring

Aufgrund dieser Rechnungen konnten die experimentellen Befunde bestätigt werden. Die Gegenüberstellung der Verbindung **211** und **168** zeigten ein fast identisches Verhalten der beiden Biaryle (Diagramm 4.3). Kleine minimale Energiedifferenzen wirkten sich demnach nicht auf das Racemisierungsverhalten bei Erhöhung der Säulentemperatur aus.

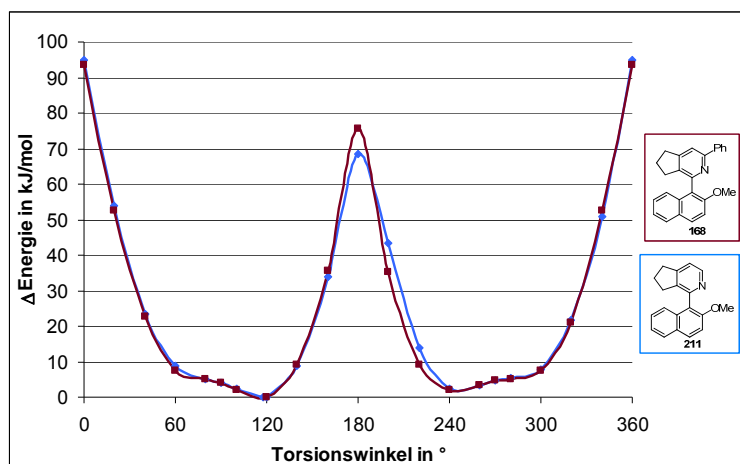


Diagramm 4.3 Vergleich der berechneten Energien der Rotationen, mit unterschiedlichen Substituenten in *ortho*-Position zum N-Atom im Pyridinring

Die Abbildung 4.8 zeigt, dass in der dynamischen chiralen HPLC ein voneinander abweichendes Verhalten der beiden Biaryle **168** und **177** beobachtet wird. Bei Verbindung **177** wurde eine höhere Temperatur benötigt, um ein optisches Zusammenlaufen der beiden Signale der Enantiomeren zu erkennen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Stabilität der chiralen Achse in diesem Fall erheblich höher sein muss. Die Plateaubildung, die den Racemisierungsprozess der einzelnen Enantiomere verdeutlicht, setzt jedoch bei **177** auch schon bei Raumtemperatur ein. Die beiden Methylgruppen am Silicium in 3-Position des Pyridinrings sollten normalerweise einen so großen sterischen Anspruch besitzen, dass eine Isolierung eines Enantiomers bei 25 °C möglich sein müsste. Wie vorher in Abbildung 4.4 gezeigt wurde, kam es jetzt schon nach weniger als eine Stunde zur kompletten Racemisierung des vorher reinen Enantiomers.

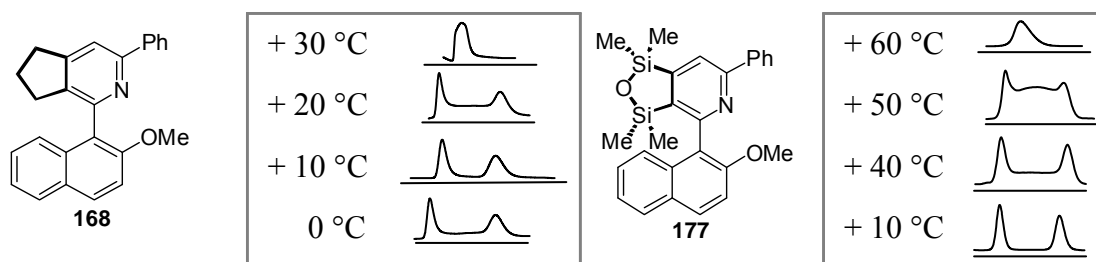


Abb. 4.8 Racemattrennung mittels dynamischer chiraler HPLC bei verschiedenen Temperaturen

Die aus den Rechnungen erhaltenen Energiewerte ergaben jedoch deutliche Differenzen für die beiden Biaryle **168** und **177**, sodass theoretisch von einer höheren Barriere gegenüber der Racemisierung und der damit verbundenen Stabilität der chiralen Achse ausgegangen werden konnte (Diagramm 4.4). Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass die ausschließlichen

theoretischen Betrachtungen nicht immer aussagekräftig genug sind. Im Idealfall findet ein Vergleich von experimentellen Ergebnissen mit theoretischen Berechnungen statt.

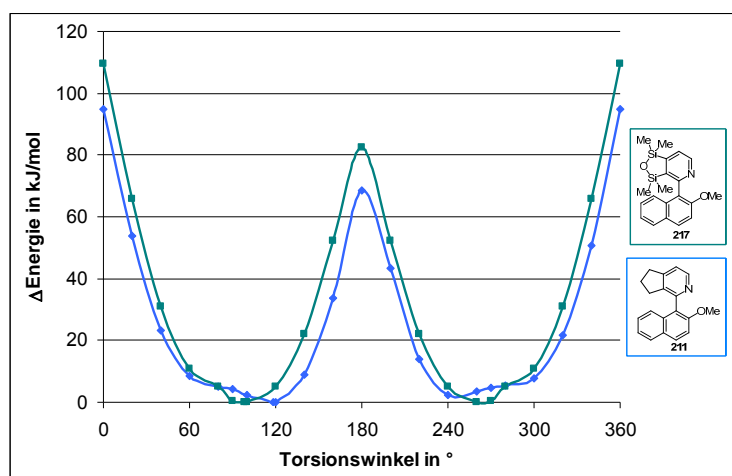


Diagramm 4.4 Vergleich der berechneten Energien der Rotationen von **211** und **217**

Als weitere interessante Beobachtung war das unterschiedliche Verhalten der beiden Biaryle **178** und **182**. Bei diesen strukturell sehr ähnlichen Verbindungen, wurde ein abweichendes Racemisierungsverhalten in der dynamischen chiralen HPLC gefunden (Abb. 4.9). Im Vergleich zum einfachen Heterobiaryl **168** war in beiden Fällen eine erhebliche Erhöhung der Stabilität der chiralen Achse erkennbar. Bei genauerer Betrachtung fiel jedoch auf, dass für **182** bei 60 °C eine Plateaubildung stattfand und bei **178** noch eine komplette Trennung der beiden Signale zu sehen war. Hier wurde deutlich, wie stark sich kleine strukturelle Änderungen auf das Racemisierungsverhalten auswirken können.

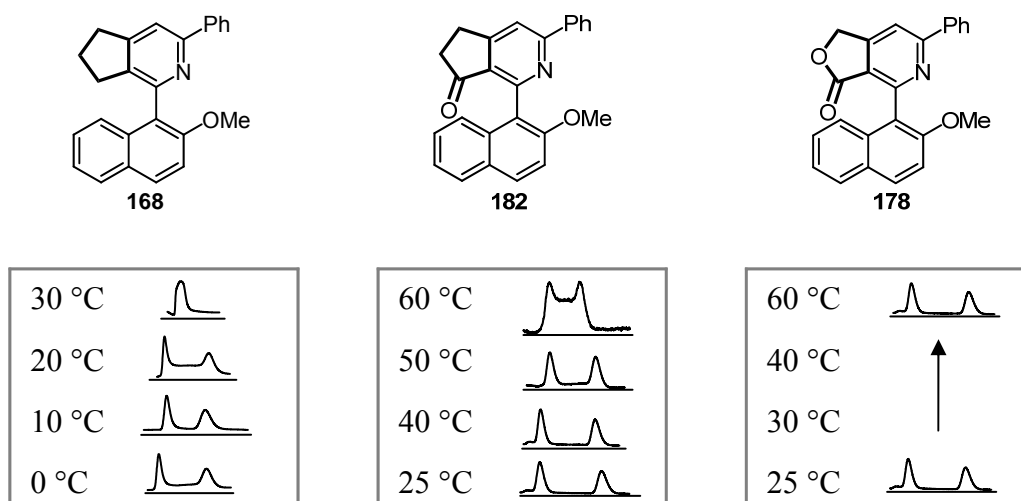


Abb. 4.9 Dynamischen chiralen HPLC-Untersuchungen an den Verbindungen **168**, **178** und **182**

Bei den theoretischen Berechnungen offenbarte sich, dass beim Biaryl **182** mit der Ketofunktion eine größere Flexibilität im Fünfring besteht, da eine Auslenkung der Ester-

Carbonyl-Funktion aus der Ebene bei **178**, im Vergleich zum Biaryl **182**, mit energetisch wesentlich geringerem Aufwand möglich ist (Abb. 4.10). Die Verbindung **182** besitzt demnach einen starreren Ring mit geringerer Flexibilität, woraus höchstwahrscheinlich auch die höhere Stabilität der chiralen Achse resultiert, da eine Deformation der Grundstruktur erschwert ist. Durch ein Deuterierungsexperiment sollte eine vermutete Keto-Enol-Tautomerie^K und somit eine mögliche, zumindest partielle Deuterierung während der Erwärmung der Verbindung **182** und der damit verbundenen Isomerisierung zum Enolderivat, festgestellt werden. Es konnte in diesem Fall aber kein Einbau des Deuteriums beobachtet werden, sodass diese Annahme nicht bestätigt wurde.

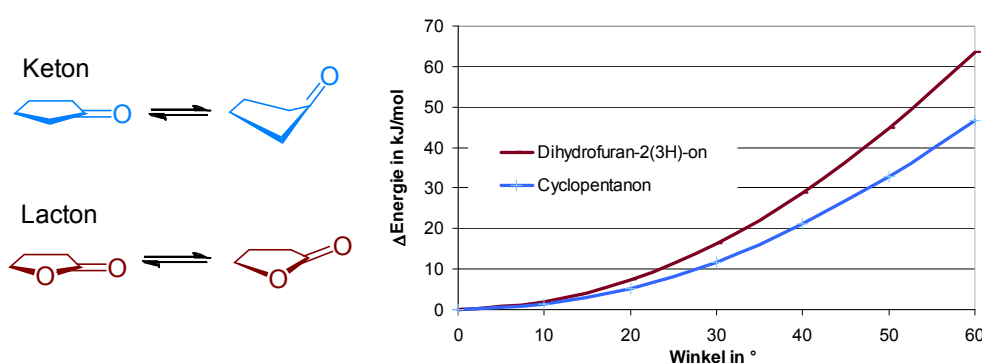


Abb. 4.10 Struktureller Vergleich vom Keton und Lactonring sowie Auftragung der relativen winkelabhängigen Energien

In dem zusammenfassenden Diagramm 4.6 sind alle berechneten Graphen nochmals dargestellt. Grundsätzlich zeigen sich ähnliche Kurvenverläufe, bei denen jedoch Energiedifferenzen zwischen 70 und 150 kJ/mol erreicht werden. Diese Differenzen sind äußerst beachtlich und stehen in direktem Zusammenhang mit dem Racemisierungsverhalten der Biaryle.

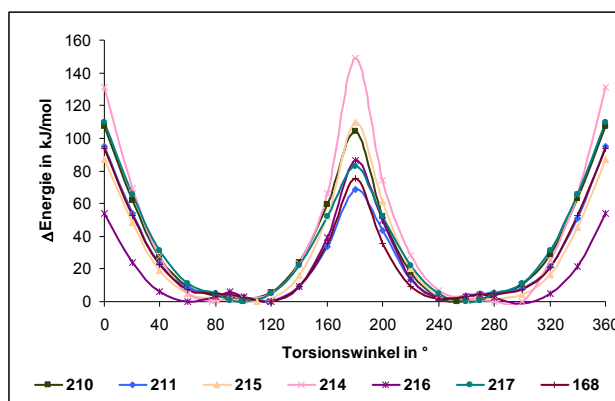
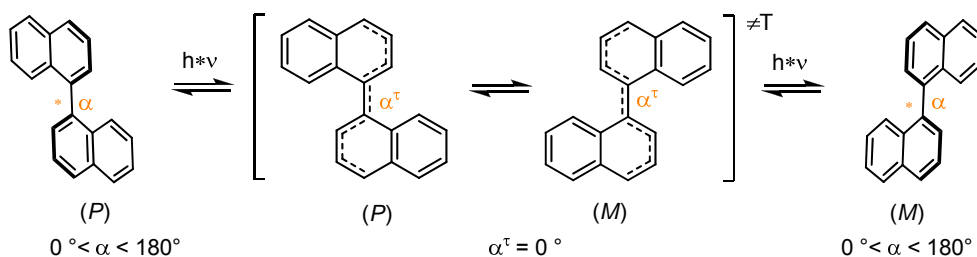


Diagramm 4.6 Energiediagramm zu der Rotation für alle betrachteten Strukturen

^K Wanderung eines Wasserstoffatoms und eine damit verbundene Verschiebung der Doppelbindung (tautó = das Gleiche, meros = Anteil).

5 Racemisierungsverhalten von Biarylen

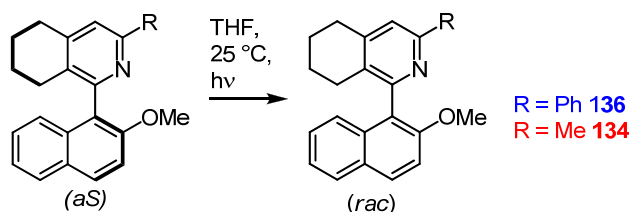
Nach einer eher willkürlichen Definition von Oki wird nur dann von Atropisomerie gesprochen, wenn bei einer bestimmten Temperatur die physikalisch trennbare Spezies mit einer Halbwertszeit (τ) von mindestens 1000 s (16.7 min) vorliegt.^[91] Die freien Enthalpien variieren daher von $\Delta G^\ddagger_{200\text{K}} = 61.6 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{300\text{K}} = 93.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ bis $\Delta G^\ddagger_{350\text{K}} = 109 \text{ kJ mol}^{-1}$. Quantenmechanische Rechnungen konnten zeigen, dass die thermische (physikalische) Rotation über verdrehte Übergangszustände verläuft. Sowohl die Bindungen zu den *ortho*-Substituenten als auch beide Arylringe werden verdreht, wodurch sich die Gruppen viel leichter aneinander vorbei bewegen können als im planaren Zustand.^[92] Während bei verbrückten Biarylen keine Rotation möglich ist, kann bei nicht-verbrückten Biarylen eine Erhöhung der Atropisomerisierungsbarriere durch sterische Abstoßungen von *ortho*-Substituenten hervorgerufen werden. Weitestgehend korreliert diese Erhöhung mit der Größe der van-der-Waals-Radien.^[93] Bei zwei Substituenten an den Arylgruppen zwischen denen sich die Rotationsachse befindet, beobachtet man nur Atropisomerie, wenn diese Gruppen beide sterisch sehr anspruchsvoll sind. Bei den drei- und vierfach *ortho*-substituierten Biarylen liegt generell konfigurationsstabilität vor, auch wenn es sich nur um sehr kleine Substituenten handelt. Die Rotationsbarrieren sind in manchen Fällen so groß, dass die Atropisomerisierungstemperatur nicht ohne Zersetzung der Verbindung erreicht werden kann.^[94] Sterisch anspruchsvolle Gruppen in *meta*-Position besitzen oftmals einen „stützenden Effekt“, der die konfigurationsstabilität erhöht, in dem das Wegdrehen der *ortho*-Substituenten verhindert wird. Die *para*-Substituenten können durch elektronische Effekte einen Einfluss auf die Größe der Rotationsbarriere ausüben. Eine Erhöhung der Elektronendichte kann die Spannung im Übergangszustand reduzieren und die damit verbundene Rotationsbarriere senken.^[95] Es wurde bei Biarylen auch schon von einer photochemisch induzierten Umwandlung von Enantiomeren berichtet.^[96] Die dafür vorgeschlagenen Mechanismen sind abhängig von der jeweiligen Molekülstruktur. Bei Raumtemperatur stabile Biarylsysteme, wie das 1,1'-Binaphthyl, können photochemisch relativ schnell racemisieren, indem sich durch den Diradikalcharakter des Triplettzustandes die Aryl-Aryl-Bindungsordnung erhöht und somit eine Verkleinerung des Torsionswinkels α^τ zur Folge hat (Schema 5.1).^[96c] Es kommt demnach zur Verringerung der Rotationsbarriere trotz Verkürzung der Aryl-Aryl-Bindung.



Schema 5.1 Postulierter Mechanismus

5.1 Untersuchungen zur lichtinduzierten Racemisierung von Biarylen

Um das Verhalten von thermisch stabilen Biarylen gegenüber der in der Katalyse eingesetzten Bestrahlung einschätzen zu können, sind Experimente mit den Verbindungen **134** und **136** durchgeführt worden. Bei einem Probeversuch wurde das Cycloadditionsprodukt **134** in trockenem THF bei einer Temperatur von 25 °C für 6 h bestrahlt. Dabei ließ sich anschließend durch die HPLC-Analytik eine vollständige Racemisierung der eingesetzten enantiomerenreinen Verbindung **134** feststellen (Schema 5.2). Zunächst erfolgte die Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit der Racemisierungsgeschwindigkeit, wobei zwei unterschiedliche Konzentrationen ($c_1 = 1.9 \text{ mmol/l}$ und $c_2 = 4.4 \text{ mmol/l}$) bei den durchgeführten Experimenten verwendet wurden. Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei Verringerung der Konzentration der Lösung zu einer Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit kam (Diagramm 5.1).



Schema 5.2 Photochemische Racemisierung von Heterobiarylsystemen

Allerdings ergab sich keine Abhängigkeit zur Größe vom Substituenten in *ortho*-Position im Pyridinring. Wie in Diagramm 5.2 und 5.4 erkennbar ist, zeigten die beiden Graphen einen analogen Verlauf. Die geringen Abweichungen können auf Messungenauigkeiten zurückgeführt und somit vernachlässigt werden.

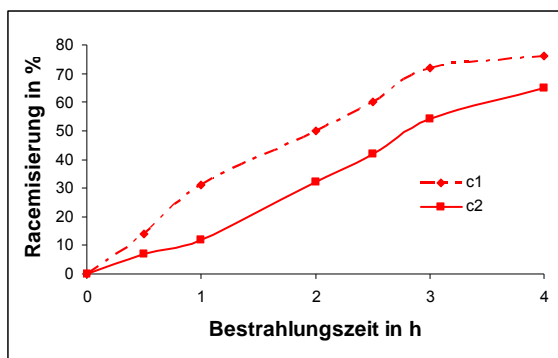


Diagramm 5.1 Vergleich mit unterschiedlichen Konzentrationen der Lösung von **134**

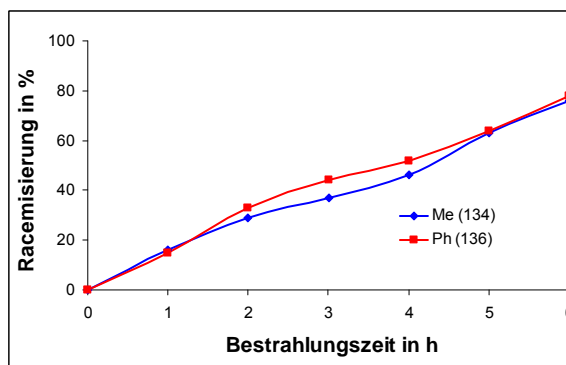


Diagramm 5.2 Vergleich verschiedener Substituenten in *ortho*-Position des Pyridinringes

Anhand der Graphen in Diagramm 5.3 und 5.4 wird deutlich, dass die Racemisierungsgeschwindigkeit stark von der Reaktionstemperatur abhängt. Die Untersuchung des Temperatureinflusses lag nahe, da die asymmetrischen cobaltkatalysierten Cycloadditionsreaktionen meist bei niedrigen Temperaturen, typischerweise $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, stattfanden. Experimentelle Befunde zur Veränderung der Enantioselektivität in Korrelation mit der Cycloadditionstemperatur waren Ausgangspunkt anschließender Analysen.^[61h] Auch hier war wieder die Konzentrationsabhängigkeit erkennbar. In beiden Fällen kam es bei Temperaturerhöhung zur Steigerung des Racemisierungsgrades und somit einer Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit (Diagramm 5.3).

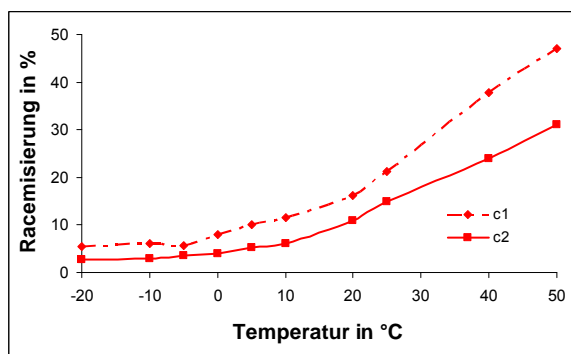


Diagramm 5.3 Temperatureinfluss auf das Racemisierungsverhalten unterschiedlicher Konzentrationen von **134**

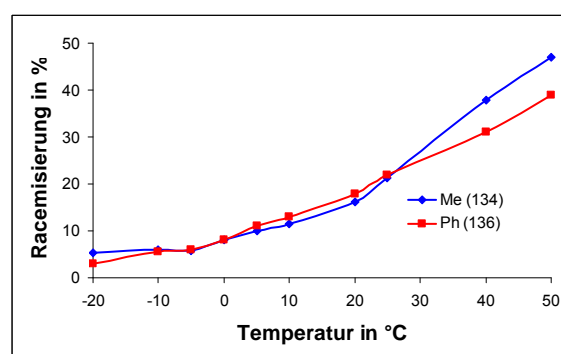


Diagramm 5.4 Der Temperatureinfluss auf das Racemisierungsverhalten beim Vergleich der Verbindungen **134** und **136**

In mehreren Veröffentlichungen über die photochemische Racemisierung von Biarylen wurde häufig eine Abhängigkeit zur verwendeten Protonenquelle gefunden.^[96c, 96f, g, 96i, j, 97] Die ersten in wasserfreiem THF durchgeführten Versuche deuteten darauf hin, dass eine Enantiomerenumwandlung in diesem Fall über einen anderen Mechanismus abläuft. Zugaben definierter Mengen an Methanol (als Protonenquelle) zur Reaktionslösung führten nur zu einer geringen Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit, welche wahrscheinlich auf den

Verdünnungseffekt zurückzuführen war (Diagramm 5.5). Anhand des Diagramms 5.6 wurde deutlich, dass die Verdünnung der Reaktionslösung eine geringe Änderung des Racemisierungsgrades bewirkte. Dieser Verdünnungseffekt war bei der geringeren Konzentration (c_1) stärker ausgeprägt.

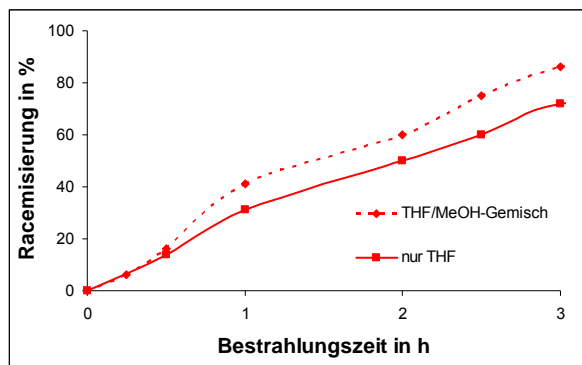


Diagramm 5.5 Zusatz von 0.1 ml Methanol zur Lösung von **134**

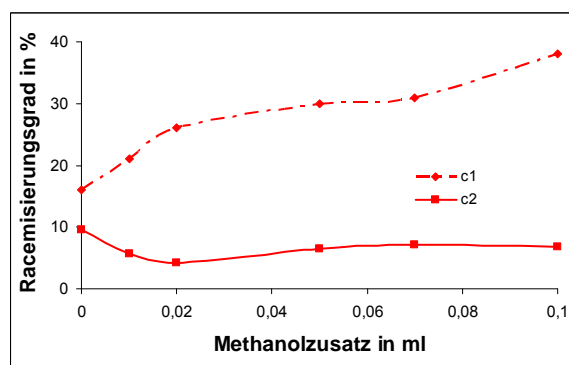


Diagramm 5.6 Zusatz unterschiedlicher Mengen von Methanol zur Lösung von **134**

Um das Racemisierungsverhalten der Verbindungen **134** und **136** bei Bestrahlung besser einschätzen zu können, sollten diese mit anderen axial-chiralen Verbindungen verglichen werden. Dafür wurden 2,2'-Binaphthol (BINOL, **9**), 2,2'-Dimethoxybinaphthol (DMeOBN, **218**) und 2,2'-Dimethylbinaphthyl (DMBN, **219**) ausgewählt, da diese bekannten und häufig verwendeten chiralen Biaryle (Diagramm 5.7) wesentliche strukturelle Übereinstimmungen aufweisen.

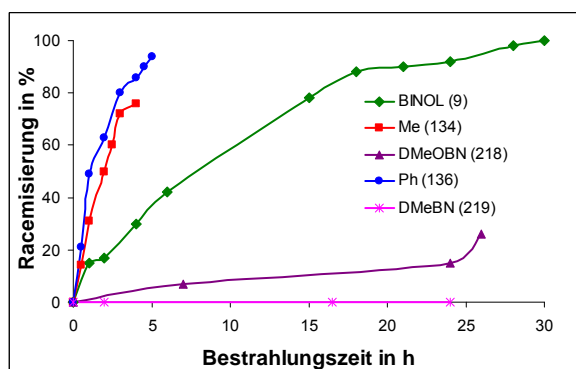
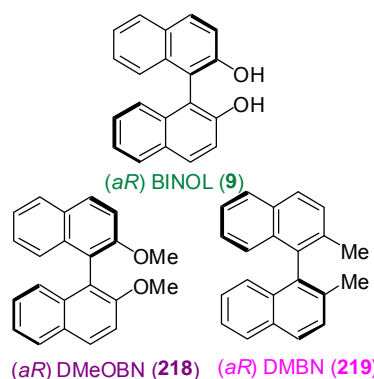


Diagramm 5.7 Vergleich des Racemisierungsverhaltens der Verbindungen **9**, **134**, **136**, **218** und **219**



Es war auffällig, dass die anderen Biarylverbindungen wesentlich langsamer racemisieren bzw. die Verbindung **219** auch nach 72 h Bestrahlung keine Racemisierung zeigte (Diagramm 5.7). Die Konfigurationsstabilität der chiralen Achse der anderen Biaryle scheint daher im Vergleich zu den Heterobiarylen **134** und **136** erheblich höher zu sein. In Diagramm 4.8 wird erkennbar, dass die Zugabe von Methanol zu der BINOL-THF-Lösung eine

bemerkenswerte Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit mit sich brachte. Schon ein geringer Volumenzusatz an Methanol verursachte eine starke Veränderung des Racemisierungsverhaltens, was nicht nur auf eine Verringerung der Konzentration des Biaryls und damit verbundene Erhöhung der Racemisierungsgeschwindigkeit zurückgeführt werden konnte (Diagramm 5.8). Durch die Zugabe von Methanol änderte sich wahrscheinlich auch der Mechanismus der ablaufenden Reaktion. Der Racemisierungsgrad von 31 % stieg bei gleicher Bestrahlungszeit auf 66 %, sobald kleine Mengen an Methanol zugefügt wurden (Diagramm 5.9).

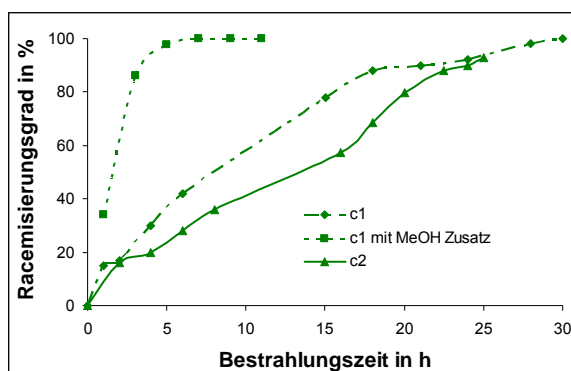


Diagramm 5.8 Vergleich der Racemisierungsgeschwindigkeit mit/ohne Methanolzusatz beim BINOL (9)

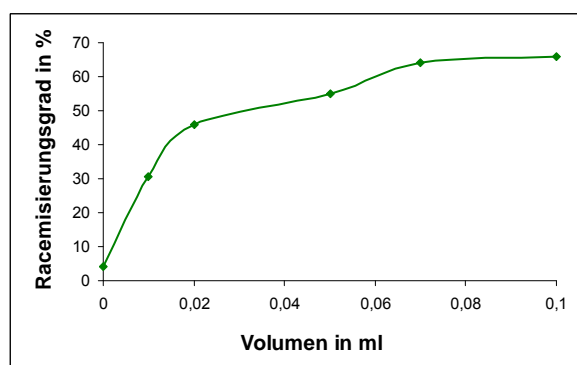
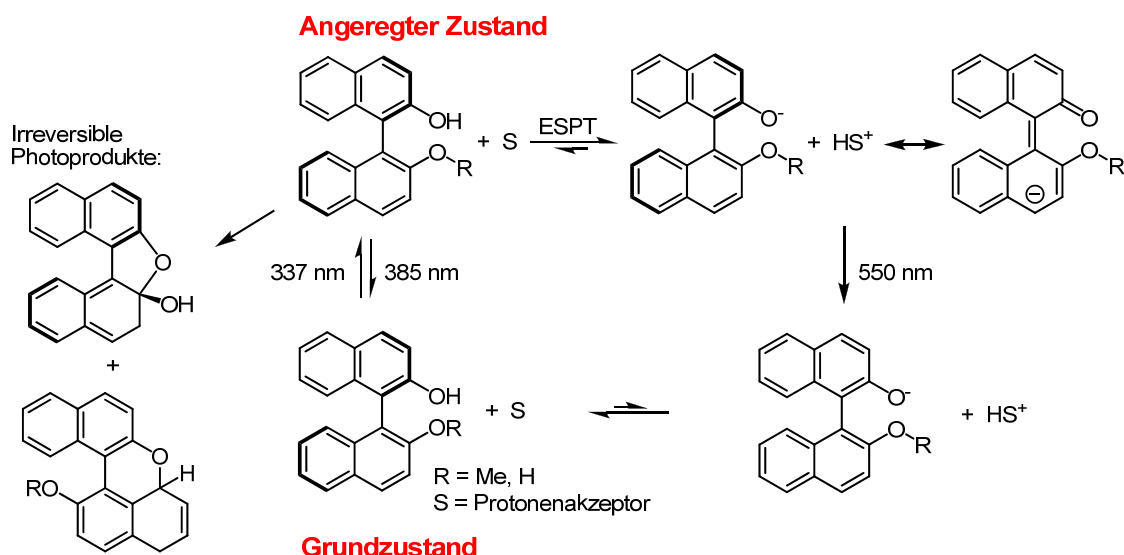


Diagramm 5.9 Zusatz unterschiedlicher Mengen von Methanol beim BINOL (9)

Solntsev und Tolbert berichten von einer protonenvermittelten Photoracemisierung von BINOL (9), wobei ein wie in Schema 5.3 dargestellter Mechanismus für den Ablauf der Racemisierung postuliert wird.^[96j] Zuerst erfolgt eine Anregung des Grundzustandes durch Licht (337 nm). Im angeregten Zustand wird dann der Protonentransfer postuliert (*Excited State Proton Transfer*, ESPT), bei dem der Protonenakzeptor das Proton abfängt und eine Planarisierung des Systems durch Isomerisierung der Doppelbindung erfolgen kann. Dieser Protonentransfer (ESPT) im angeregten Zustand ist erstmalig von Förster *et al.* 1949 beschrieben worden.^[98]



Schema 5.3 Postulierter Mechanismus zum Protonentransfer-Mechanismus (ESPT)

Im Bezug auf vorher geschilderte Untersuchungen resultierten bei den Biarylsystemen DMeOBN (**218**) und DMBN (**219**) davon abweichende Ergebnisse. Im Fall von **218** schien der Zusatz von Methanol keinen sichtbaren Effekt auf das Racemisierungsverhalten auszuüben. Wie Diagramm 5.10 verdeutlicht, sind die Graphen bei Bestrahlung in THF als auch in der THF/Methanol-Lösung fast deckungsgleich. Der Biarylsystem DMBN (**219**) konnte auch unter Methanolzusatz nicht racemisiert werden, d. h. auch in diesem Fall hatte die Zugabe von Methanol keinen erkennbaren Effekt auf das Racemisierungsverhalten bei Bestrahlung. Vermutlich sind für den von Solntsev und Tolbert postulierten Mechanismus freie Hydroxylfunktionen essentiell (Abb. 5.2).

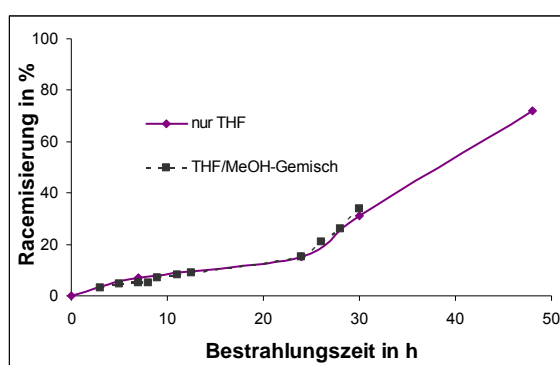
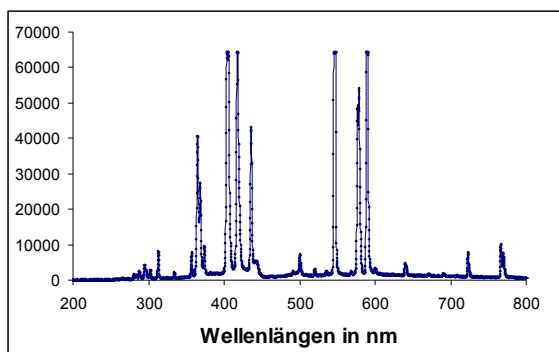


Diagramm 5.10 Racemisierung von Verbindung **218** mit und ohne Methanolzusatz

Um einen genaueren Einblick in das Racemisierungsverhalten zu erhalten, wurde von der verwendeten Halogenmetalllampen ein Emissionsspektrum aufgenommen. Hier konnten mehrere Maxima registriert werden, wobei die meisten davon im sichtbaren Bereich (300 - 600 nm) liegen (Diagramm 5.11). Die Lampen strahlen also nur einen relativ geringen Anteil an UV-Licht aus.



Maxima (in nm)	
766,6	458,3
723,1	436,1
671,7	418,6
641,6	405,9
590,9	368,7
548,3	363,3
587,7	313,3

Diagramm 5.11 Das Spektrum der Halogenmetalllampenflamme und Tabelle mit den entsprechenden Maxima.

Zur besseren Einschätzung, welcher Wellenlängenbereich für die Racemisierung der Verbindungen verantwortlich ist, wurden verschiedene Filter eingesetzt, wobei diese lediglich bestimmte Wellenlängen durchlassen (Tab. 5.1). Es ist eindeutig erkennbar, dass eine nennenswerte Racemisierung nur dann stattfand, wenn eine Einstrahlung im UV-Bereich erfolgt (Tab. 5.1, Filter 1 und 3). Alle anderen Racemisierungswerte können vernachlässigt werden, da diese im Bereich der Blindprobe lag.

Filter	Racemisierung in %
Blindprobe	4
0 (400 - 700 nm)	3.6
1 (320 - 500 nm)	24
2 (400 - 500 nm)	3.6
3 (320 - 400 nm)	18
4 (425 nm)	4
5 (440 nm)	3.8
6 (460 nm)	3
8 (550 nm)	4.5
9 (570 nm)	4

Tab. 5.1 Racemisierung mit unterschiedlichen Wellenlängenbereichen

Die Aufnahme von UV-VIS-Spektren der ausgewählten Verbindungen sollte weiteren Aufschluss über das Racemisierungsverhalten geben. Dabei ist erkennbar, dass alle verwendeten Systeme sehr ähnliche Spektren besitzen (Diagramm 5.12) und es auch nur geringe Abweichungen bei DMBN (**219**), DMeOBN (**218**) und BINOL (**9**) gibt. In Korrelation mit dem Spektrum der Bestrahlungsquelle wird nun deutlich, dass die Maxima im kürzeren Wellenlängenbereich wesentlich geringere Intensitäten haben. Es ist daher denkbar, dass die Energie der hier verwendeten Lampen nicht ausreicht, um die Verbindung **219** in den angeregten Zustand zu überführen (Diagramm 5.11).

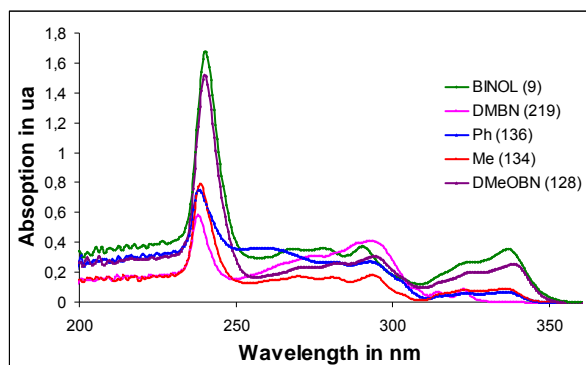
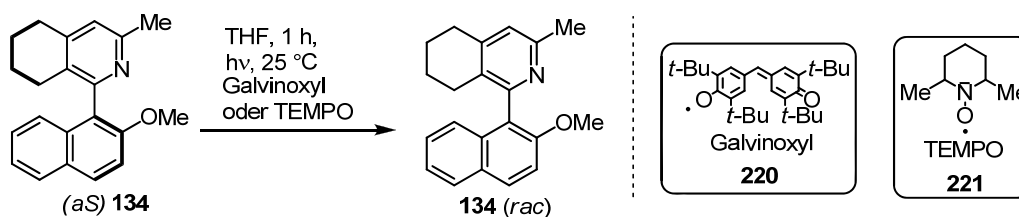


Diagramm 5.12 UV-VIS-Spektren der Verbindungen **134**, **136**, **9**, **218** und **219**

Um Anhaltspunkte für den Ablauf und Mechanismus zu erhalten, wurden Experimente mit zwei unterschiedlichen Radikalfängern durchgeführt. Die gewählten Radikalfänger sind 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, **221**) und Galvinoxyl (**220**), welche in definierten Mengen zur Lösung des chiralen Biaryls vor der Bestrahlung zugesetzt wurden (Schema 5.4).



Schema 5.4 Einsatz von Radikalfängern in Racemisierungsexperimenten

Während Galvinoxyl (**220**) bei einer Konzentration von 10 mol-% eine Racemisierung von Verbindung **134** fast vollständig unterdrückte (Tab. 5.2, Eintrag 1 und 2), ist bei TEMPO (**221**) ein etwas höherer Racemisierungsgrad erreicht worden (Tab. 5.2, Eintrag 3 und 4). Auch eine Erhöhung der Radikalfängermenge von 10 mol-% auf äquimolare Mengen ergab keine weitere Verlangsamung der Racemisierungsgeschwindigkeit mit TEMPO (**221**). Der Radikalstarter AIBN Azo-bis(isobutyronitril) (**222**) wurde ebenfalls getestet, hier zeigte sich jedoch erwartungsgemäß keine Veränderung des Racemisierungsverhalten (Tab. 5.2, Eintrag 5 - 7).

Eintrag	Zeit in h	Racemisierung von 134 in % (ohne Galvinoxyl)	Racemisierung von 134 in % (mit Galvinoxyl)
1	0.5	23	4
2	0.5	25	6
	Zeit in h	Racemisierung von 134 in % (ohne TEMPO)	Racemisierung von 134 in % (mit TEMPO)
3	1	33	14
4	1	32	9
	Zeit in h	Racemisierung von 134 in % (ohne AIBN)	Racemisierung von 134 in % (mit AIBN)
5	0.5	3	5
6	1	9	9
7	1.5	12	17

Tab. 5.2 Ausmaß der Racemisierung ohne oder mit Radikalfängerzusatz

5.2 EPR-Untersuchungen

Für Hinweise zum potentiellen Ablauf des Mechanismus der Racemisierung wurden EPR-Untersuchungen durchgeführt. Die EPR-Analytik war, aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber möglicherweise entstehenden Radikalen, die Methode der Wahl.^[99]

In einem ersten Versuch wurde Verbindung **134** in Toluol bei Raumtemperatur bestrahlt und das EPR-Spektrum aufgenommen. Dabei konnte ein deutliches Signal bei einem g-Wert von 2.006 detektiert werden (Diagramm 5.13), welches typisch für ein aromatisches Radikal ist.^[99] Auch nach zehn Minuten Bestrahlung wurde dieses Signal jedoch mit einer wesentlich geringeren Intensität registriert.

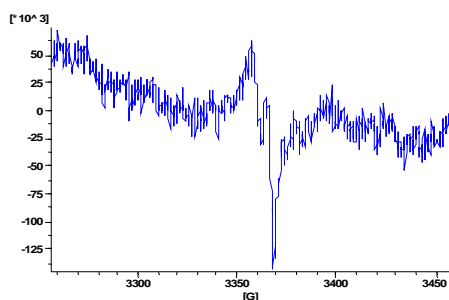


Diagramm 5.13 EPR-Signal bei Bestrahlung (300 K in Toluol)

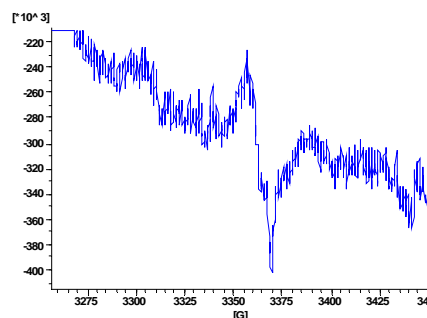


Diagramm 5.14 EPR-Signal nach 10 min Bestrahlung (300 K in Toluol)

Nach diesen ersten Beobachtungen sind einige systematische Untersuchungen angeschlossen worden. Zunächst wurde eine Bestrahlung der Lösung von **134** in Toluol bei 150 K durchgeführt (Diagramm 5.15). Bei diesen Temperaturen lag Toluol im festen Aggregatzustand vor und hier kam es zu einer wesentlichen Vergrößerung der

Signalintensität. Auch nach dem Ausschalten der UV-Lampen konnte das Signal in der eingefrorenen Probe registriert werden (Diagramm 5.16).

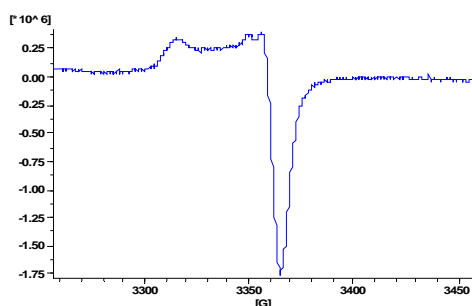


Diagramm 5.15 EPR-Signal während der Bestrahlung (150 K in Toluol)

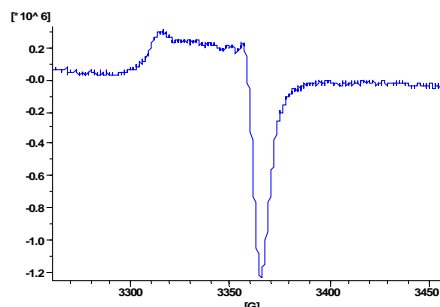


Diagramm 5.16 Eingefrorenes EPR-Signal nach der Bestrahlung (150 K in Toluol)

Während des langsamen Auftauprozesses wurde auch bei einer Temperatur von 200 K, wo das Toluol bereits wieder flüssig war, ein Signal detektiert (Diagramm 5.17). Bei den bis dahin durchgeführten Versuchen konnten keine Signalkopplungen zur genaueren Lagebestimmung des Radikals im Molekül gefunden werden.

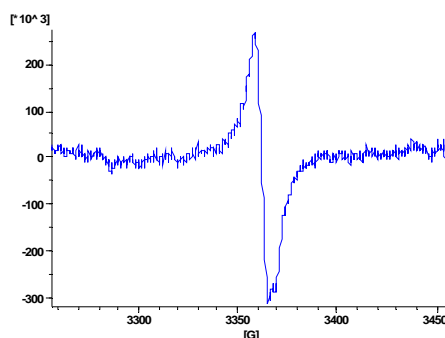
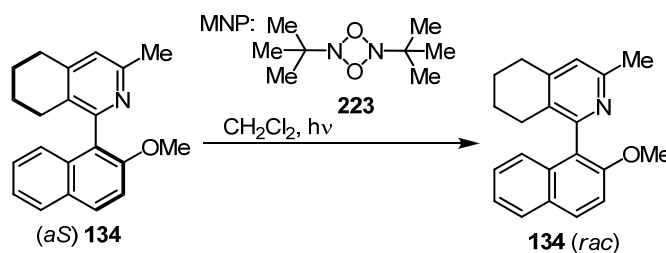


Diagramm 5.17 EPR-Signal nach der Bestrahlung bei 200 K

Durch die EPR-Messungen ist die Vermutung über die Entstehung einer radikalischen Zwischenstufe bewiesen worden, auch wenn das erzeugte EPR-Signal der Reaktionslösung von Verbindung **134** in THF nur sehr klein war. In einem weiteren Experiment wurde ein sogenanntes Abfangreagenz zugesetzt. Die Wahl fiel hier auf das MNP (**223**), welches in der EPR-Spektroskopie ein typischer Zusatz ist, um die Signalintensität zu erhöhen und mögliche Kopplungen mit dem Radikal zu bestimmen (Schema 5.5).^[100]



Schema 5.5 Zusatz von MNP bei der Racemisierung

In der Langzeit-Betrachtung des Signals erscheint ohne Bestrahlung nur eine Nulllinie. Wird hingegen die UV-Lampe angeschaltet, kann sofort das signifikante Triplet-Signal beobachtet werden (Diagramm 5.18).

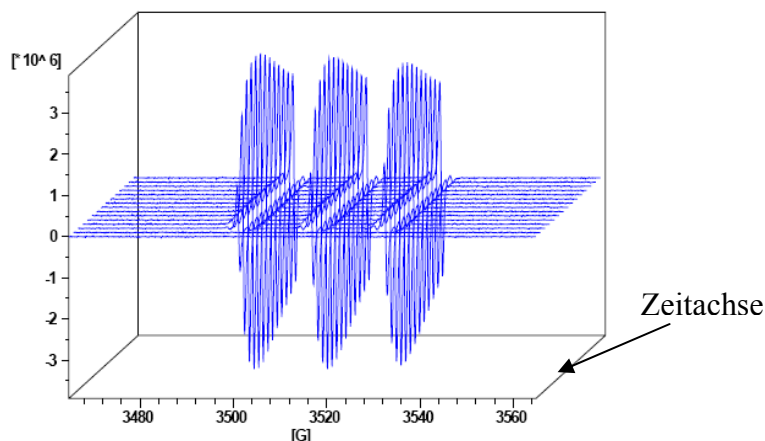


Diagramm 5.18 Zeitaufgelöste EPR-Messung mit Zusatz von MNP

Bei der detaillierten Betrachtung des Signals ließ sich dieses Triplet dem Stickstoffatom im Abfangreagenz zuordnen, und entgegen aller Erwartungen waren keine Kopplungen zu anderen Kernen erkennbar (Diagramm 5.20). Im Blindversuch wurde eine Lösung des MNP-Reagenzes (**223**) alleine mit UV-Licht bestrahlt, wobei das charakteristische Triplet-Signal auftrat und es somit zu keiner Radikalbildung kam (Diagramm 5.19). Dieses Faktum deutete darauf hin, dass anscheinend eine Radikalbildung während der Racemisierung auftritt, aber keine Anlagerung des Abfangreagenzes an das entstandene Biarylradikal stattfand. Das entstehende Radikal scheint auch verhältnismäßig kurzlebig zu sein, da das Signal bei Raumtemperatur schnell verschwindet. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung zur Radikalbildung war nicht erfolgreich, da schon beim Zusammengeben der Substanzen Verschiebungen im NMR-Spektrum registriert wurden und eine anschließende Bestrahlung keine weiteren Veränderungen hervorrief.

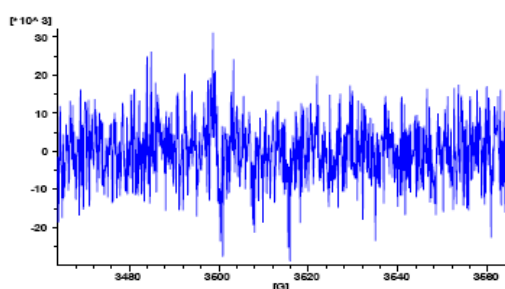


Diagramm 5.19 EPR-Spektrum von MNP in CH_2Cl_2 ohne Biaryl **134**

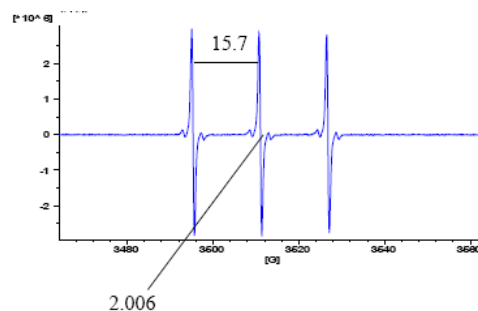


Diagramm 5.20 EPR-Spektrum von MNP und **134** in CH_2Cl_2

Um eine quantitative Abschätzung der Radikalbildung durchzuführen, wurde 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) als Standard eingesetzt (Abb. 5.4). Da die gleichen Konzentrationen verwendet und definierte Volumina in die EPR-Röhrchen eingefüllt wurden, konnte durch eine Integration der Signalfächen das Verhältnis bestimmt werden. Wird DPPH als 100 % festgesetzt, bilden sich vergleichsweise nur 3 % der Menge an Radikalen der Biarylverbindung **134**. Die erzeugte Radikalmenge war demnach sehr gering. Dies steht jedoch im Einklang mit den erhaltenen Ergebnissen zur Racemisierungsgeschwindigkeit, da eine bestimmte, verbindungsabhängige Bestrahlungszeit benötigt wurde, um zur vollständigen Racemisierung zu führen.

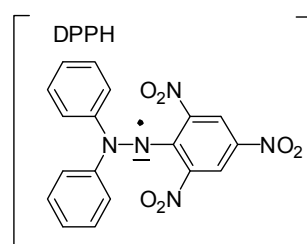


Abb. 5.4 Struktur von DPPH (**224**)

DPPH (**224**) lieferte in Dichlormethan ein typisches Signal, das schon in der Literatur beschrieben wurde (Diagramm 5.21).^[101] Bei der Zugabe der Verbindung **134** ist kaum eine Veränderung im Spektrum zu sehen (Diagramm 5.22), womit auch hier keine Schlussfolgerungen auf eine eventuelle Anlagerung des Radikals gezogen werden können.

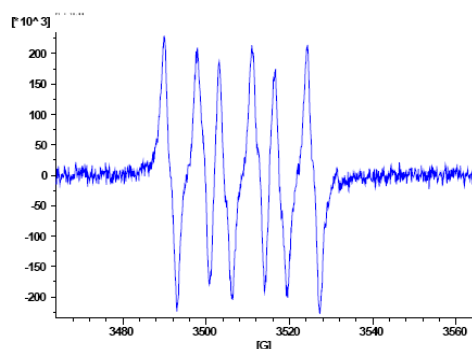


Diagramm 5.21 EPR-Signal von DPPH in CH_2Cl_2 mit Bestrahlung

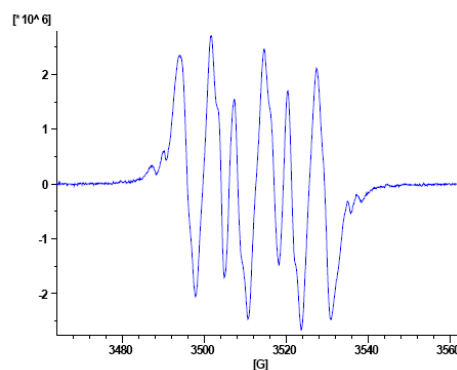


Diagramm 5.22 EPR-Signal und Ligand in CH_2Cl_2 mit Bestrahlung

In einer weiteren zeitaufgelösten EPR-Messung wurde festgestellt, dass die Signalintensität stark abnimmt und nach einigen Stunden sogar in ein Grundrauschen übergeht (Diagramm 5.23). Bei einer im Anschluss durchgeführten zeitaufgelösten Messung konnte durch die erneute Zugabe des Abfangreagenzes eine wiederholt deutliche Signalbildung herbeigeführt werden (Diagramm 5.24). Da die Bildung der Radikale des Heterobiaryls ein fortlaufender Prozess ist, lässt sich schlussfolgern, dass während der Abfangreaktion das eingesetzte Abfangreagenz verbraucht oder in eine mit dieser Methode undetektierbare Verbindung umgewandelt wird. Eine weitere wichtige Frage war, ob auch beim Einsatz des Racemates von **134** Radikale registriert werden, da es sich um einen reversiblen Prozess handeln müsste. Hier konnte mittels EPR-Messung gezeigt werden, dass die Bildung der Radikale ein stetig andauernder Prozess, unabhängig von der Enantiomerenreinheit der Lösung, war.

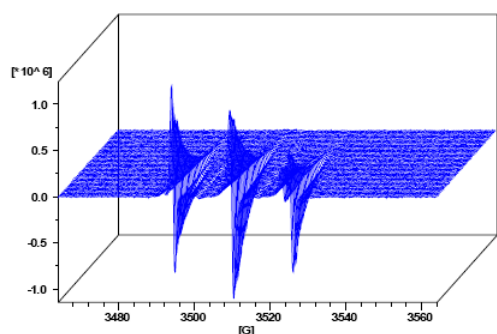


Diagramm 5.23 Zeitaufgelöste Abnahme der Signalintensität

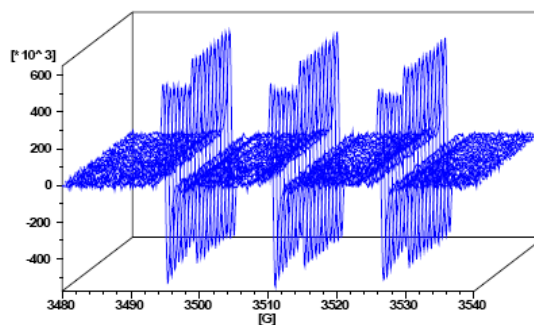


Diagramm 5.24 Erhöhung der Signalintensität nach erneuter Zugabe von MNP

Um eine Korrelation zu vorher durchgeführten Untersuchungen durch Bestrahlung mit verschiedenen Wellenlängen zu erhalten (Tab. 5.1), wurde bei der EPR-Messung anfangs ein Filter, der den energiereichen UV-Bereich aus dem Lichtstrahl ausblendet, eingesetzt. Wie an Diagramm 5.25 ersichtlich, erfolgte nach dem Entfernen des Filters während der Messung ein signifikanter Anstieg der Signalintensität. Es scheint demnach eindeutig, dass der UV-Bereich beim Racemisierungsprozess eine wichtige Rolle spielt. Es bleibt jedoch die Frage offen, ob der Filter 100 %-ig den UV-Bereich ausblenden kann, oder ob bei Bestrahlung mit Licht im VIS-Bereich, es auch, in jedoch wesentlich geringerem Ausmaße, Radikale entstehen. Ein Langzeitexperiment zur Lagerung einer Lösung auf der Laborbank zeigte, dass nach vier Monaten ein gewisses Ausmaß (4 %) an Racemisierung beobachtet werden konnte. Dieses Experiment spricht dafür, dass auch die Energie der Wellenlängen im sichtbaren Bereich

ausreicht, um eine Racemisierung von Verbindung **134**, wenn auch in einem deutlich geringerem Umfang und über einen erheblich längeren Zeitraum, zu bewirken.

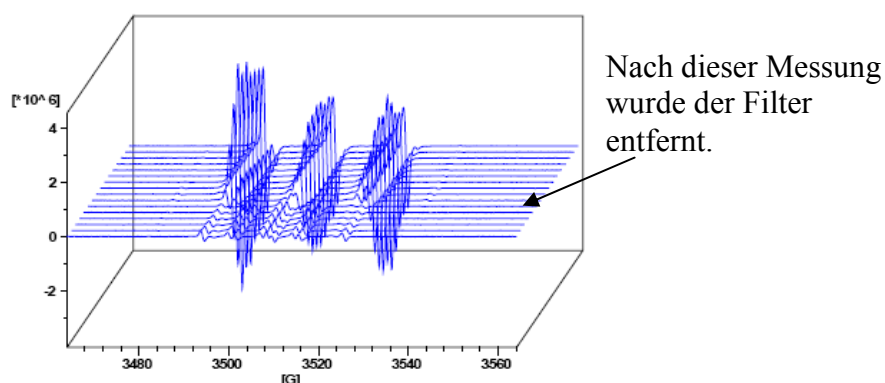
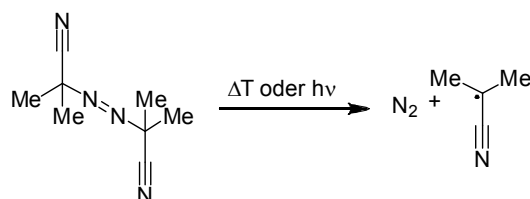


Diagramm 5.25 Langzeitmessung, bei der nach einiger Zeit der UV-Filter entfernt wurde

5.3 Thermisch induzierte Racemisierung

In einer weiteren Untersuchung sollte das Racemisierungsverhalten von **134** in THF bei Temperaturerhöhung unter Verwendung von AIBN (**222**) oder TEMPO (**221**) analysiert werden. Die Lösung von Verbindung **134** in THF wurde auf 60 °C erwärmt, wobei keine Racemisierung festgestellt werden konnte (Tab. 5.3, Eintrag 2). Bei 100 °C ist nach 16 Stunden hingegen eine wesentliche Veränderung registriert worden (Tab. 5.3, Eintrag 3). Der Zusatz von TEMPO (**221**) zum Reaktionsgemisch ergab keine Veränderung des Racemisierungsverhaltens (Tab. 5.3, Eintrag 4). Auch bei der Zugabe des Radikalstarters AIBN (**222**), welches zu den Verbindungen gehört, die leicht thermisch Radikale erzeugen können, wurde keine Veränderung des Racemisierungsgrades ersichtlich (Tab. 5.3, Eintrag 6 – 8, Schema 5.6).^[102]



Schema 5.6 Radikalbildung aus AIBN (**222**)

Denkbar wäre, dass die Zugabe von AIBN (**222**) eine Abnahme der Racemisierungsgeschwindigkeit bewirkt, da die Radikale vermutlich abgefangen werden. Da dies jedoch nicht der Fall war, scheint die thermische Racemisierung über einen anderen Mechanismus zu verlaufen. Durch diese Versuche konnte gezeigt werden, dass Biaryl **134** nur bis zu einer bestimmten Temperatur konfigurationsstabil ist, denn ab 80 °C findet Racemisierung statt (Tab. 5.3, Eintrag 7). Tabelle 5.3 verdeutlicht ebenfalls die starke Abhängigkeit des Racemisierungsgrades von der Zeit (Tab. 5.3, Eintrag 6 - 8), weshalb der Racemisierungsprozess demzufolge sehr langsam abläuft.

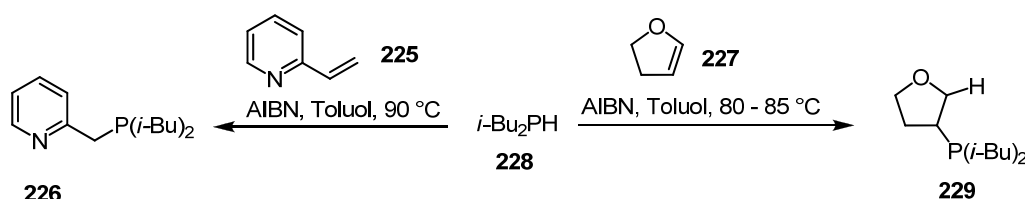
Eintrag	Zeit in h	 <chem>Cc1nc2c(c1)ccc3cc(OC)ccc32</chem> 134 Versuch:	Racemisierung in %
1	-	Blindprobe	4
2	16	60 °C (ohne TEMPO)	4.1
3	16	100 °C (ohne TEMPO)	64
4	16	100 °C (mit TEMPO)	64
	Zeit in h	Versuch:	Racemisierung in % mit / ohne AIBN
5	-	Blindprobe	4
6	8	70 °C (mit/ohne AIBN)	4.2 / 4.2
7	22	80 °C (mit/ohne AIBN)	22.6 / 22.4
8	6	90 °C (mit/ohne AIBN)	13.2 / 13.2

Tab. 5.3 Erwärmung von **134** mit AIBN- (**222**) /TEMPO- (**221**) Zusatz

Mit den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen konnte eine Radikalbildung bei der Bestrahlung des Biaryls **134** registriert werden. Eine genaue Vorstellung zum Racemisierungsmechanismus kann jedoch noch nicht postuliert werden, da sich keine direkten Übereinstimmungen auch mit schon zuvor beschriebenen Mechanismen (z. B. ESPT) ergaben.

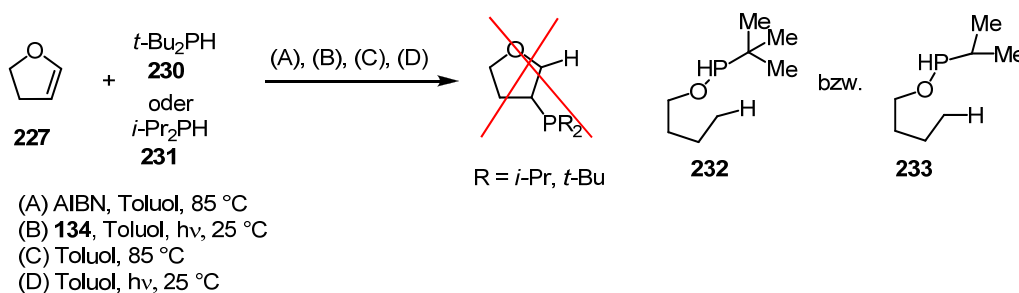
5.4 Untersuchungen zu Anwendungsmöglichkeiten in Radikalstartreaktionen

Zur abschließenden Bestätigung der Vermutung eines radikalischen Ablaufs des Mechanismus bei der Photoracemisierung ist nach einer geeigneten Reaktion gesucht worden, die erst durch Zugabe eines Radikalstarters abläuft. Dafür wurde eine literaturbekannte Methode zur Addition von Diisobutylphosphin (**228**) an 2,3-Dihydrofuran (**227**) bzw. 2-Vinylpyridin (**226**) ausgewählt (Schema 5.7).^[103]



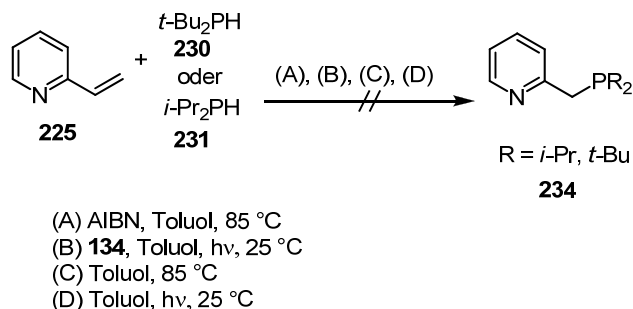
Schema 5.7 AIBN-vermittelte Additionsreaktion von Diisobutylphosphin (**228**) an **225** und **227**

In einer Testreaktion erfolgte die Additionsreaktion der anderen Dialkylphosphine **230** und **231** an **227** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in der Originalveröffentlichung beschrieben. Das gewünschte Additionsprodukt konnte jedoch nicht erhalten werden. Bei beiden getesteten Phosphinverbindungen (**230/231**) kam es höchst wahrscheinlich zur Öffnung des Furanringes sowie Abspaltung einer *iso*-Propyl- bzw. *tert*-Butylgruppe und nicht zur Anlagerung des Phosphinrestes (**232/233**). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die *iso*-Propyl- bzw. *tert*-Butyl- anstatt *iso*-Butyl-Verbindungen eingesetzt wurden (Schema 5.8). Bei den analogen Reaktionsbedingungen, wobei nun **134** anstelle von AIBN (**222**) hinzugeben und mit Licht bestrahlt wurde, konnte ebenfalls nicht das erwartete Produkt beobachtet werden. In Experimenten ohne Zusatz von Radikalstarter zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, sodass dem Radikalstarter AIBN (**222**) in dieser Reaktion scheinbar keine direkte Funktion zugeschrieben werden kann.



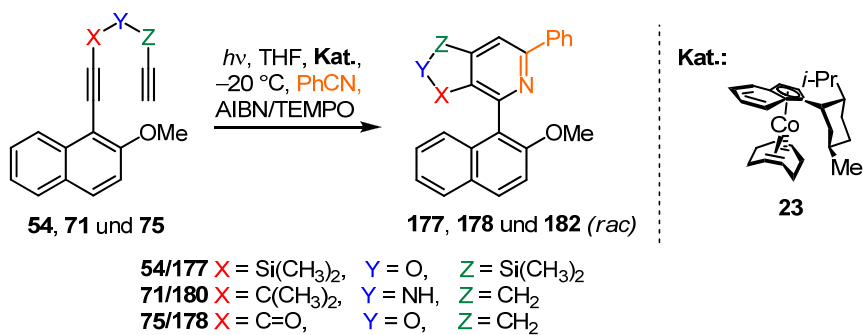
Schema 5.8 Durchgeführte Additionsreaktionen an 2,3-Dihydrofuran **227**

Auch bei Anwendung der vorher beschriebenen Experimente auf 2-Vinylpyridin (**225**) als Substrat konnte nicht das erwartete Additionsprodukt **234** erhalten werden (Schema 5.9).



Schema 5.9 Durchgeführte Additionsreaktionen an 2-Vinylpyridin **225**

Nach den Versuchen, die Erkenntnisse zum Racemisierungsverhalten der Heterobiarylverbindung **134** geliefert haben, ist ein abschließendes Experiment zur Induktion der Chiralität durchgeführt worden. Es wurden während der photochemischen cobaltkatalysierten [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion der Diene **54**, **71** und **75** die Radikalfänger AIBN (**222**) oder TEMPO (**221**) zugesetzt (Schema 5.10). Dadurch sollte der Racemisierungsprozess während der Produktbildung verlangsamt werden, sodass eine Erzeugung eines Enantiomerenüberschusses möglich wäre. Bei allen drei Verbindungen ist jedoch lediglich das Racemat erhalten worden.

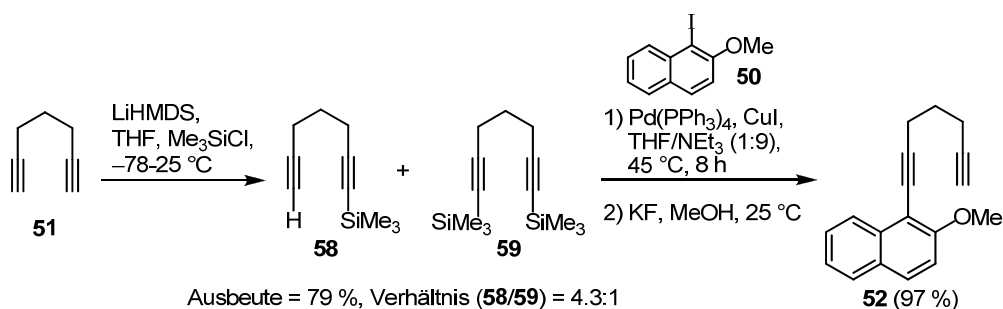


Schema 5.10 Photochemische Cycloaddition mit Zusatz von Radikalfängern

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Aufbau von chiralen Heterobiarylsystemen mittels asymmetrischer cobaltkatalysierter [2+2+2]-Cycloadditionen im Detail zu untersuchen. Dabei standen insbesondere die strukturellen Parameter und Eigenschaften der Startmaterialien und Zielmoleküle im Blickpunkt. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst:

1. Bei den synthetischen Arbeiten zur Darstellung von Naphthylverbindungen aus symmetrischen Diinen zeigte sich, dass es zur Bildung unerwünschter biarylierter Nebenprodukte kam. Deshalb wurde der Syntheseweg über die einfache Schützungsreaktion einer Alkinfunktion der symmetrischen Diine mit anschließender Kreuzkupplungsreaktion und darauffolgender Entschützung als alternativer Syntheseweg ausgewählt. Bei der TMS-Schützung resultierte immer ein Gemisch des einfach- und zweifachgeschützten Produktes. Der direkt weitere Einsatz des Produktgemisches in der Sonogashira-Kupplung ergab das jeweilige TMS-geschützte Naphthyldiin. Die anschließende Entschützung lieferte das gewünschte Kupplungsprodukt (Schema 6.1). Bei der Kreuzkupplungsreaktion wurde während der Optimierungsversuche zusätzlich festgestellt, dass Lösungsmittelverhältnisse einen erheblichen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion hat (Tab. 3.2).



Schema 6.1 Beispiel für die optimierte Monoarylierungssequenz

Die Gesamtausbeute der Kupplung von symmetrischen Diinen konnte in zwei von drei exemplarisch untersuchten Fällen verbessert werden. Es müssen allerdings zwei zusätzliche Reaktionsschritte durchgeführt werden, bei denen die Aufarbeitung und Abtrennung von den Nebenprodukten leicht zu gewährleisten sein sollte. Große Überschüsse der jeweiligen Substrate waren zudem nicht mehr notwendig, sodass der gesamte Syntheseprozess einen Effektivitätsgewinn darstellt.^[70]

Weitere symmetrische Diine wurden synthetisiert, für die zusätzlich zu den Variationen der Alkylkettenlänge auch Modifikationen in 2-Position des

Naphthylringes stattfanden (Abb. 6.1). Somit konnte eine große Bandbreite neuer Verbindungen aus symmetrischen Diinen erhalten werden.

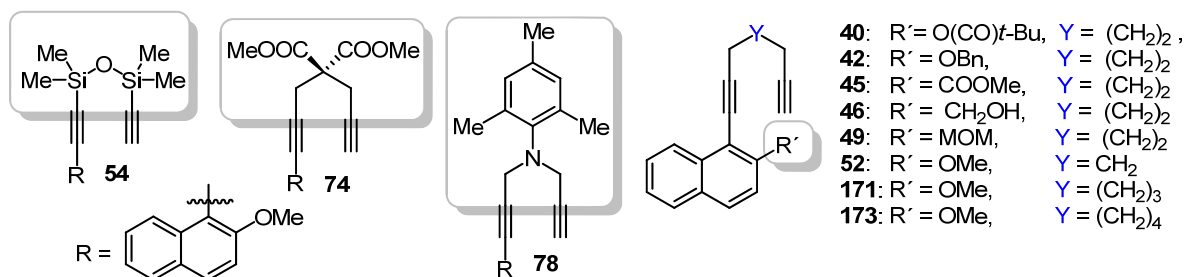


Abb. 6.1 Übersicht zu den synthetisierten symmetrischen Naphthylverbindungen

- Zur Erweiterung der Substratpalette und in Kontrast zu den bisher aus symmetrischen Diinen erhaltene Cycloadditionsvorstufen wurden auch unsymmetrische Naphthylverbindungen stufenweise erfolgreich aufgebaut (Abb. 6.2).

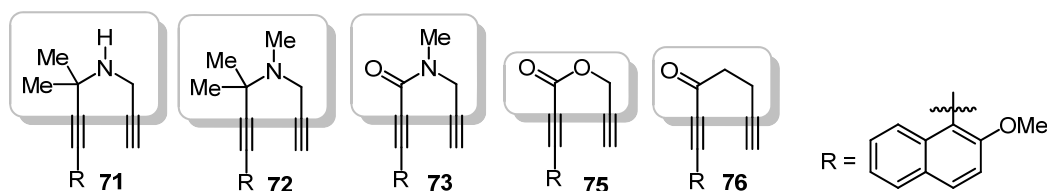
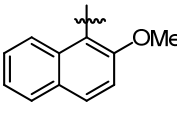
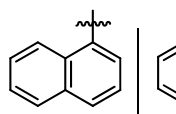
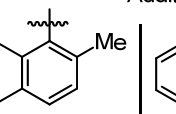
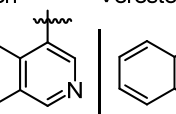
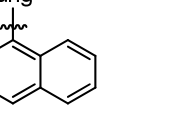


Abb. 6.2 Übersicht zu den synthetisierten unsymmetrischen Naphthylverbindungen

Diese synthetischen Operationen waren notwendig, um die Synthesen und das Studium axial-chiraler Pyridine zu ermöglichen, da in diesen die Rotation der chiralen Biarylachse abhängig von der Größe des gebildeten gesättigten Ringes im Rückgrat ist. Für Systeme mit annelierten Fünfringen wurde durch Variation bestimmter Substituenten im Fünfring die Stabilität der chiralen Biarylachse erhöht.

- Im Zusammenhang mit der Synthese unsymmetrischer Diine kam es bei der versuchten Darstellung der Verbindung **75** zu einer HCl-Addition an die Dreifachbindung der Arylpropioisäure. Die Isolierung und röntgenkristallographische Strukturaufklärung des Additionsproduktes offenbarte, dass sich selektiv das *syn*-HCl-Additionsprodukt gebildet hatte. In der systematischen Untersuchung von einer Vielzahl strukturell ähnlicher Verbindungen zeigte sich, dass bereits kleine Variationen einen erheblichen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion haben (Schema 6.2). Die Darstellung der Eduktverbindungen dieser Untersuchungen wurde teilweise erst durch zusätzliche Umhalogenierungsreaktionen der Kreuzkupplungspartner ermöglicht. Bei keiner weiteren aromatischen Verbindung

waren ähnliche selektive Ergebnisse, wie für Verbindung **90**, erzielt worden (Tab. 3.7).

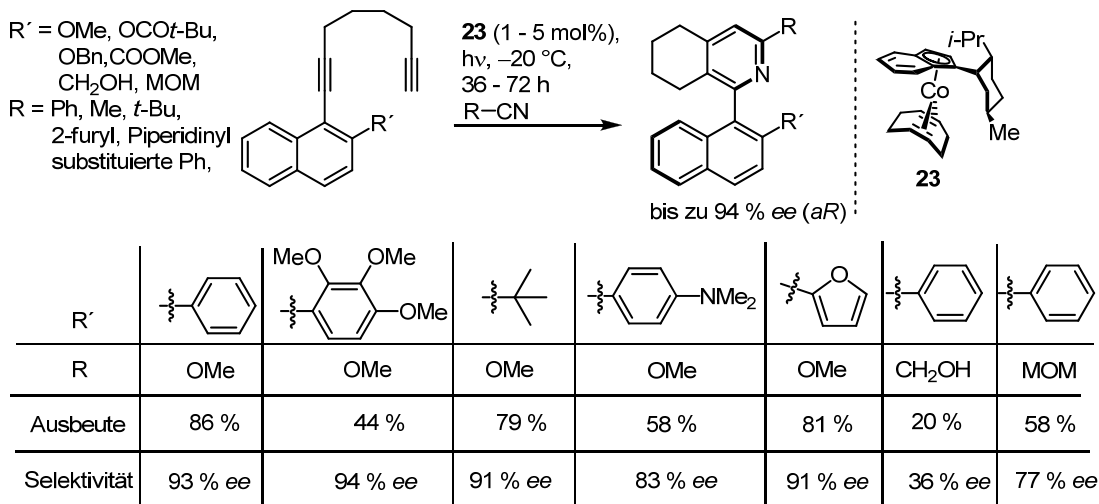
	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ DMAP, Propargylalkohol, CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{1) \text{ SOCl}_2 \text{ (Überschuss)}} $					$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}=\text{C}-\text{COOEt} \\ \\ \text{R} \end{array} + \begin{array}{c} \text{COOEt} \\ \\ \text{R} \end{array} $
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>					
exemplarische Beispiele R =						
Ausbeute HCl-Additionsprodukt	57 % (90)	2 %	4 %	38 %	61 %	
Ausbeute Ester	0 % (75)	77 %	65 %	29 %	10 %	
(E)/(Z)-Verhältnis	nur das (E)-Isomer erhalten	1:1	2:1	2:1	fast ausschließlich (E)-Isomer erhalten	

Schema 6.2 Schema zur HCl-Addition bei der Veresterung

Das HCl-Additionsprodukt wurde bei den anderen Testsubstraten in der Regel mit relativ unselektiven (E)/(Z)-Verhältnissen gebildet (Tab. 5.3). Durch Deuterierungsexperimente erfolgte der Nachweis, dass die HCl-Addition bei der Säurechloridbildung im ersten Reaktionsschritt stattfindet (Abb. 3.4). Zusätzlich konnte eine Anwendungsmöglichkeit des HCl-Additionsproduktes (**90**) in der Suzuki-Kupplung aufgezeigt werden.^[104]

- Durch die asymmetrische cobaltkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion zwischen Diinen und Nitrilen als Reaktionspartner war es möglich, bislang unbekannte heterocyclische Biarylverbindungen zu synthetisieren (Tab. 4.1, 4.2).^[105] Wie in Schema 6.3 dargestellt konnten dabei Enantioselektivitäten von bis zu 94 % erhalten werden. Als funktionelle Gruppen in den Nitrilen wurden Alkylreste, funktionalisierte Aromaten, elektronenziehende als auch -donierende Reste und heterocyclische Systeme als geeignet identifiziert. Auswirkungen bei der Vergrößerung des sterischen Anspruchs der Gruppe in 2-Position des Naphthylringes stehen in direkter Beziehung zu den Ausbeuten und Selektivitäten der Cycloadditionen. Die Darstellung größerer Ringe im Rückgrat des Pyridinringes war unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht möglich (Tab. 4.4). Beim Einsatz von 2-Cyanopyridin (**154**) in der Cycloaddition kam es zu keiner Produktbildung. Für Untersuchungszwecke wurde daher der Modellkomplex [CpCo(bpy)] (**166**) dargestellt und seine katalytischen Eigenschaften in Cycloadditionen evaluiert. Weiterführende

Experimente zeigten, dass es mit **154** zur Bildung des Pyridins und zu einer Inhibierung des Cobaltkatalysators kam. Die eingesetzte Bestrahlungsenergie reichte demnach nicht aus, um die Freisetzung des chelatisierenden 2,2'-Bipyridinproduktes zu ermöglichen.

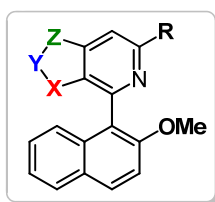


Schema 6.3 Übersicht zu den enantioselektiven Cyclisierungen

5. Im Verlauf der Experimente sind auch stereochemisch unselektive Cycloadditionen bei den Heptadiinderivaten beobachtet worden, welche Ausgangspunkt anschließender Untersuchungen waren. Die große Bandbreite von synthetisierten Verbindungen und die Durchführung von dynamischen chiralen HPLC-Untersuchungen erlaubten es, die unterschiedlichen Stabilitäten der erhaltenen chiralen Biarylachsen einzuschätzen (Abb. 6.2). Die Modifikation bei den Fünfringen im Rückgrat des Heterobiaryls lassen in den jeweiligen Positionen konkrete Aussagen zu den unterschiedlichen Stabilitäten zu. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Rotationsbarrieren der chiralen Achse in den untersuchten Fällen fast ausschließlich von dem sterischen Anspruch der Substituenten in **X**-Position dominiert werden. Es wurden allerdings auch Abweichungen von dieser Regel gefunden (Abb. 4.2, 4.3).

Z = Substituenten in dieser Position sind zu weit von der Biarylachse entfernt und können somit nicht die Stabilität der Biarylachse beeinflussen.

R = Substituenten in dieser Position sind zu weit von der Biarylachse entfernt und können somit nicht die Stabilität der Achse beeinflussen.



Y = Auch sehr große Substituenten haben keinen Einfluss auf die Stabilität der Biarylachse.

X = Substituenten in *ortho*-Position besitzen einen großen Einfluss auf die Stabilität der Biarylachse.

Abb. 6.2 Zusammenfassende Übersicht zu den erhaltenen Ergebnissen der Stabilitätsuntersuchungen zur chiralen Biarylachse

6. Zusätzlich zu den praktischen Versuchen sind quantenmechanische Berechnungen für bestimmte Biarylverbindungen durchgeführt und mit den experimentell erzielten Befunden verglichen worden. Die theoretische Rotation um die chirale Achse und die Berechnung der Energiedifferenzen bei verschiedenen Winkeln erlaubten eine relative Abschätzung der Stabilitäten.

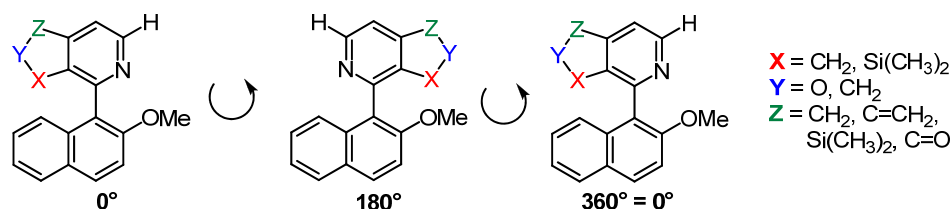
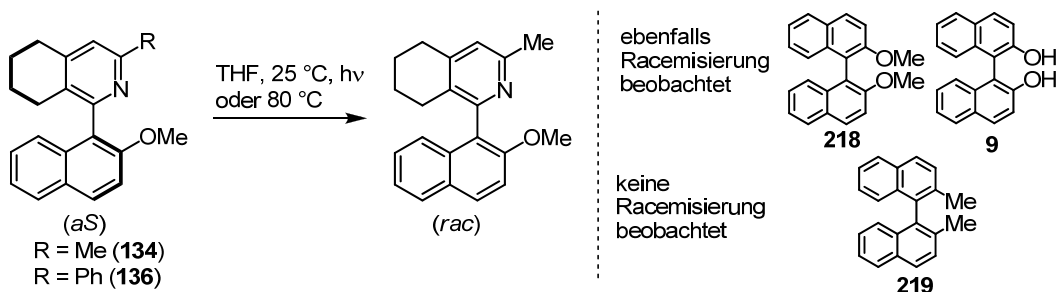


Abb. 4.6 Strukturelle Darstellung der simulierten Rotation

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten und quantenmechanischen Betrachtungen gute Übereinstimmungen aufweisen. Eine Ausnahme stellt die Verbindung **71** dar. Wahrscheinlich kam es hier zu einer anderen räumlichen Anordnung der Methylgruppen am Silicium in direkter Nachbarschaft zum Naphthylsystem, sodass die stabilisierende Auswirkung auf die chirale Biarylachse deutlich geringer war als die theoretischen Berechnungen ergaben.

7. Da eine Darstellung der jeweiligen enantiomerenreinen Verbindungen mit Fünfringen im Rückgrat im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden konnten, folgten einige gezielte systematische Untersuchungen zum lichtinduzierten Racemisierungsverhalten von thermisch relativ stabilen Verbindungen, um diese Beobachtung genauer zu ergründen (Schema 6.4). Hier zeigte sich eine starke Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit der Racemisierungsgeschwindigkeit der Biaryle **134** und **136**.



Schema 6.4 Racemisierung von Heterobiarylsystemen

Zusätzlich wurden auch Vergleiche mit anderen strukturell ähnlich aufgebauten Biarylverbindungen durchgeführt (Diagramm 4.7). Dabei konnte festgestellt werden, dass bei gleicher Konzentration die Racemisierung der anderen Biaryle wesentlich

langsamer (**9**, **218**) bzw. gar nicht (**219**) erfolgte. Ferner war auch der Zusatz einer Protonenquelle (Methanol) untersucht worden, um Schlussfolgerungen auf einen potentiellen Mechanismus zu ermöglichen. Beim BINOL (**9**) verläuft die Racemisierung bekannterweise über einen ESPT-Mechanismus. Da kein signifikanter Anstieg der Racemisierungsgeschwindigkeit im Fall von **134** bei Zugabe von Methanol registriert wurde (Diagramm 4.8), verlief die Racemisierung hier vermutlich über einen anderen Weg. Innerhalb dieser Untersuchungen zeigten ERP-Messungen, dass es während der Racemisierung zu einer Radikalbildung kam. Eine komplette Aufklärung des Racemisierungsmechanismus gelang bisher jedoch nicht. Die Resultate ergaben, dass eine Bestrahlung mit Licht (mit Wellenlängen im UV- bzw. UV-nahen Bereich) eine Beschleunigung der Racemisierungsgeschwindigkeit bewirkt. In Bezug auf die Biaryle mit Fünfringen im Rückgrat lässt sich daher vermuten, dass die Nichtbeobachtung von Stereoselektivität mit der Verwendung von Licht als Energiequelle bei der Cycloaddition zusammenhängt, da diese Systeme eine signifikant weniger stabile Biarylachse besitzen.

Die neu synthetisierten Heterobiarylringssysteme können zukünftig eine strukturelle Plattform zur Darstellung neuartiger Ligandensysteme für die asymmetrische Katalyse bilden. Im Besonderen kann beispielweise bei den Verbindungen, welche Variationen in 2-Position des Naphthylrings aufweisen, durch Modifikation dieser Reste die Einführung neuer Funktionalitäten ermöglicht werden. Eine Erweiterung der Substratpalette sowie die Untersuchungen prochiraler Nitrile als Substrate sind ebenfalls denkbar. Die Synthese neuer Cobalt-Katalysatorkomplexe, die Anwendung in der [2+2+2]-Cycloaddition finden, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Dabei steht die Abwandlung der photoassistierten in eine thermisch induzierte Reaktion im Blickpunkt. Zukünftiges Interesse liegt zudem sicherlich in der weiteren mechanistischen Aufklärung der photoinduzierten Racemisierung.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Die meisten Experimente dieser Arbeit wurden unter Verwendung von standardisierten Glasapparaturen mit Schlenktechnik und in einer Inertgasatmosphäre (Argon) durchgeführt.

7.1.1 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen erfolgten in der analytischen Abteilung des LIKAT und wurden an dem Gerät Leco C/H/N/S-Analysator 932 gemessen.

7.1.2 Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte sind mittels einer Schmelzpunktapparatur vom Typ Büchi 535 bestimmt worden.

7.1.3 NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren wurden Bruker ARX 300- und ARX 400-NMR-Spektrometer genutzt. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgte in ppm, bei den ^1H -NMR-Spektren sind die Werte relativ zu den ^1H -Signalen von Spuren des nicht deuterierten Lösungsmittels angegeben. Die Auswertung der Spektren ist mit der TopSpin NMR-Software von Bruker BioSpin 2005 durchgeführt worden. Die Kopplungskonstante J ist in Hertz (Hz) angegeben und entspricht mit den Signalmultiplizitäten der Kopplungsstruktur der Signale.

7.1.4 Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren wurde auf dem Finnigan MAT 95XP (Thermo Electron) durchgeführt und die Ionisierung erfolgte über EI (Elektronenstoßionisierung), CI (chemische Ionisierung, mit *iso*-Butan als Reaktandgas) oder ESI (Elektronensprayionisation).

7.1.5 Gaschromatographie

Die qualitativen und quantitativen Analysen wurden mit einem Gerät von Agilent Technologies, dem Agilent 7890A Gaschromatograph, ausgerüstet mit einem Flammenionisationsdetektor (FID), durchgeführt. Die Bestimmung von den quantitativen Ausbeuten erfolgte mittels 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12-Dodecahydrotriphenylen (DHT) als internem Standard.

7.1.6 Röntgeneinkristallstrukturanalyse

Die Einkristalle der zu untersuchenden Verbindungen wurden auf einem STOE IPDS II Diffraktometer mit graphitmonochromatischer Mo-K α -Strahlung vermessen. Die Strukturlösung wurde mit der Direkten Methode (SHELXS-97),^[106] die Verfeinerung mit voller Matrix nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F² (SHELXL-97)^[106] und die Strukturdarstellung (Schwingungsellipsoide mit 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit) mit Diamond vorgenommen.^[107]

7.1.7 EPR-Messungen

Die *in situ* X-Band-EPR-Spektren wurden mit einem Bruker EMXCW-micro Spektrometer unter Verwendung eines hochempfindlichen optischen Resonators ER 4119 HS-WI mit einem Gitter folgender Einstellungen gemessen: Mikrowellenleistung 6.64 mW, Modulationsfrequenz 100 kHz, Modulationsamplitude 1 - 5 G. Die Berechnung der g-Werte erfolgte durch den Bezug auf den Standard DPPH (g = 2.0036).

7.2 Lösungsmittel und Reagenzien

7.2.1 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

Die in den meisten Reaktionen verwendeten Lösungsmittel sowie einige deuterierte Lösungsmittel wurden nach folgenden Methoden unter einer Argonatmosphäre vorbehandelt:

Diethylether (Et₂O), **Toluol**, **n-Hexan**, **n-Pentan** und **Tetrahydrofuran** (THF) sind mit Natriumdraht und einem Zusatz von Benzophenon unter Rückfluss bis zur Violettfärbung (Ketylbildung) erhitzt worden. Das Trocknen von **Triethylamin** (NEt₃), **Dichlormethan** (CH₂Cl₂), **Piperidin**, **Aceton**, **Dimethylformamid** (DMF) erfolgte über P₂O₅. **Benzonitril**, **Acetonitril**, **Diisopropylamin**, **Methanol-*d*₄** (CD₃OD), **Chloroform-*d*₁** (CDCl₃), **THF-*d*₈** wurden über Molsieb gerührt. Im Anschluss an alle Trocknungsvorgänge wurde die

jeweiligen Lösungsmittel abdestilliert. Alle getrockneten Lösungsmittel lagerten im Schlenkkolben unter Argonatmosphäre im Kühlschrank.

Alle weiteren Verbindungen wurden nach Standardmethoden aufgearbeitet.^[108]

7.2.2 Kommerziell erworbene organische Reagenzien, Metallkomplexe und Salze

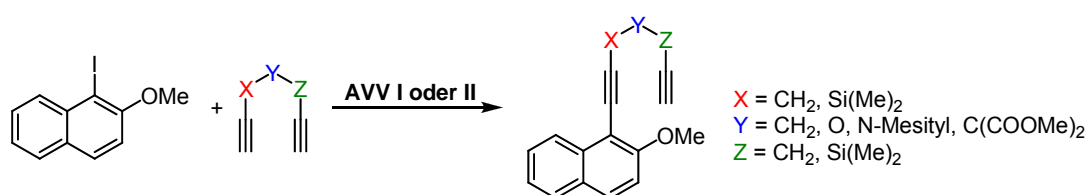
Folgende chemische Substanzen wurden kommerziell bezogen:

- Benzylbromid (Sigma Aldrich)
- 2,2'-Bipyridin (Sigma Aldrich)
- 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen (dppf) (Strem)
- 9-Bromantracen (Sigma Aldrich)
- 2-Brom-1-*H*-inden (Alfa Aesar)
- Borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) (Sigma Aldrich)
- Chlormethyl-triphenylphosphoniumchlorid (Sigma Aldrich)
- 3-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) (Sigma Aldrich)
- *cis/trans*-Cyclohexyldiamin (Acros)
- Cobaltocen/Biscyclopentadienylcobalt (Sigma Aldrich)
- Kupfer(I)-iodid (Sigma Aldrich)
- 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) (Sigma Aldrich)
- Dimethyl-2,2-di(prop-ynyl)malonat (Sigma Aldrich)
- 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) (Sigma Aldrich)
- Dipropargylether (Sigma Aldrich)
- Galvinoxyl (Sigma Aldrich)
- 1,6-Heptadiin (Sigma Aldrich)
- Imidazol (Sigma Aldrich)
- Iod (Sigma Aldrich)
- 1-Iod-2-anisol (Sigma Aldrich)
- 1-Iodnaphthalin (Sigma Aldrich)
- 2-Iod-1,3,5-trimethylbenzen (Alfa Aesar)
- Isopropylmagnesiumchlorid (Sigma Aldrich)
- Kaliumcarbonat (Sigma Aldrich)
- Kaliumphenyltrifluoroborat (Sigma Aldrich)
- Kaliumfluorid (Sigma Aldrich)
- Lithiumdiisopropylamid (Sigma Aldrich)
- Lithium-bis(trimethylsilyl)amid-Lösung (2M in THF) (Sigma Aldrich)
- 2-Methyl-3-butin-2-amin (Sigma Aldrich)
- 2-Methyl-2-nitrosopropan (MNP) (Sigma Aldrich)
- Natriumthiosulfat (Sigma Aldrich)
- Natriumsulfat (Sigma Aldrich)
- Natriumhydrogensulfat (Sigma Aldrich)
- Natriumiodid (Sigma Aldrich)
- *n*-Butyllithium (Sigma Aldrich)
- Ammoniumchlorid (Sigma Aldrich)
- *N*-Methoxy-*N*-methylacetylamid (Sigma Aldrich)
- *N*-Methylprop-2-in-1-amin (Sigma Aldrich)
- *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (Alfa Aesar)
- 1,7-Octadiin (Sigma Aldrich)
- Palladium(II)acetat (Sigma Aldrich)
- $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Strem)
- $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Strem)
- Phenylboronsäure (Sigma Aldrich)
- Pivaloylchlorid (Alfa Aesar)
- Propargylbromid (Sigma Aldrich)
- Propiolsäureethylester (Sigma Aldrich)
- Red-Al (Fluka)

- 1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-diethynyldisiloxan (ABCR)
- 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) (Alfa Aesar)
- Thionylbromid (Alfa Aesar)
- Thionylchlorid (Sigma Aldrich)
- 2,4,6-Trimethylanilin (Sigma Aldrich)
- Trimethylsilylchlorid (TMSCl) (Alfa Aesar/Sigma Aldrich/Carbolution)
- Triphosgen (Alfa Aesar)
- Zinkbromid (Sigma Aldrich)
- Zinkchlorid (Chempur)

7.3 Allgemeine Versuchsvorschriften

7.3.1 Versuchsvorschrift für die Synthese der monoarylierten Diene



7.3.1.1 Allgemeine Versuchsvorschrift I

Das 1-Naphthylhalogenid (30.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.7 g, 1.5 mmol, 5 mol-%), ZnCl_2 (0.8 mg, 6.0 mmol), Piperidin (75 ml), Diin (60.0 mmol) und I_2 (20.0 mg) wurden für 6 h bei 70 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Das Verdünnen mit einer Mischung von *n*-Hexan/ Et_2O (5/3 v/v) erfolgte nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 25 °C. Danach wurde der entstandene Rückstand filtriert und mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch gewaschen. Die Reinigung des nach dem Einengen erhaltenen Öls, erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/ Et_2O oder Petrolether/Ethylacetat, in an das Laufverhalten der Produkte angepassten Volumenverhältnissen.

7.3.1.2 Allgemeine Versuchsvorschrift II

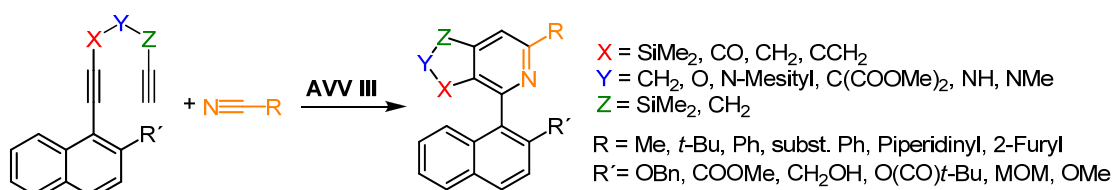
Die Suspension der Katalysatorsysteme ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ^[109]/dppf, 6 mol-%) und CuI (15 mol-%) wurde in ca. 15 ml THF in einem Schlenkgefäß für einige Minuten gerührt und dann mit ca. 100 ml NEt_3 und dem Diin (2.0 Äq.) versetzt. In einem weiteren Kolben wurde eine Lösung des Naphthyljodids in 10 - 15 ml THF präpariert. Anschließend erfolgte das Befüllen der Spritze mit der Lösung und Einspannen dieser in die Spritzenpumpe (Pumprate: 2.5 - 4 ml/h, 10 % der Lösung wurden zu Beginn direkt zugegeben). Nach der kompletten Zugabe der Naphthyljodidlösung ist weitere 20 h bei 50 °C gerührt worden. Das Quenchen erfolgte mit ges. NH_4Cl -Lösung nach dem Abkühlen der Reaktionslösung. Anschließend wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen mit Wasser und NaCl-Lsg. gewaschen und im Anschluss über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie über Kieselgel lieferte dann nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile das gewünschte Produkt.

Generelle Anmerkung: Während der Aufarbeitung wurden bis zu 14 % des diarylierten Nebenprodukts isoliert und mittels NMR und MS identifiziert.

7.3.2 Racemische cobaltkatalysierte Cycloadditionen

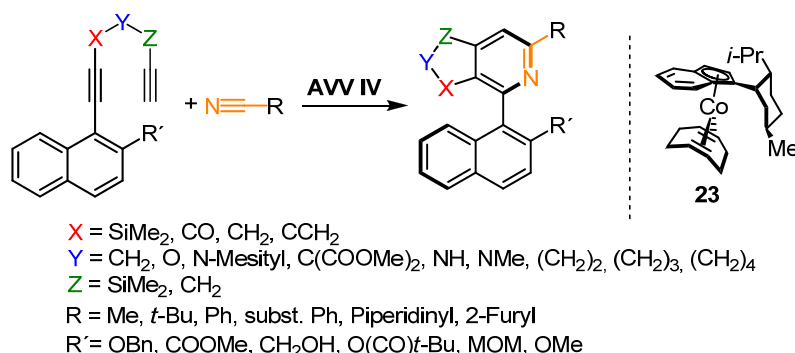
(Allgemeine Versuchsvorschrift III)



Ein sekuriertes und auf 0 - 25 °C temperiertes Reaktionsgefäß wurde mit dem jeweiligen Diin (2.0 mmol), dem Katalysatorkomplex [CpCo(COD)] (0.02 - 0.10 mmol), THF (10 ml) und einem Nitril (4.0 - 6.0 mmol, 2.0 - 3.0 Äq.) unter Argonatmosphäre befüllt. Die Bestrahlung der stark gerührten Reaktionsmischung erfolgte für 20 - 36 h mit Halogenmetallampflampen (Lampenspektrum siehe Diagramm 5.11). Das Quenchen der Reaktion wurde durch das Ausschalten der Lampen und dem anschließenden Belüften des Reaktionsgefäßes durchgeführt. Das Einengen des Rückstandes und die Reinigung über Kieselgel mit einem Eluentengemisch aus verschiedenen Verhältnissen von *n*-Hexan/Ethylacetat ergab das gewünschte reine Produkt.

7.3.3 Enantioselektive cobaltkatalysierte Cycloaddition

(Allgemeine Versuchsvorschrift IV)

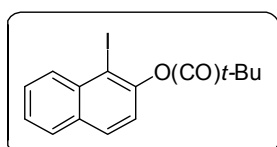


Ein temperiertes ($-20/+3\text{ }^\circ\text{C}$), sekuriertes Reaktionsgefäß wurde mit dem jeweiligen Diin (1 mmol), Katalysator **23** (0.02 - 0.10 mmol), THF (20 ml) dem Nitril (2.5 - 6.0 mmol/Äq.) unter Argonatmosphäre befüllt. Die Bestrahlung der stark gerührten Reaktionsmischung erfolgte durch zwei 460 W Lampen (Lampenspektrum siehe Diagramm 5.11) für eine Dauer von 24 - 72 h. Durch das Ausschalten der Lampen und Belüften des Reaktionsgefäßes mit Luft kam es zum Quenchen der Reaktion. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand über Kieselgel mit *n*-Hexan/Et₂O oder *n*-Hexan/Ethylacetat in dem jeweils angegebenen Verhältnis gereinigt.

7.4 Darstellung symmetrischer Diene für Cycloadditionen

7.4.1 1-(1,7-Octadiinyl)naphthalin-2-ylpivalat (**40**)

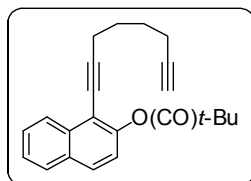
In einem Schlenkkolben (250 ml) wurden 1-Iodnaphthalin-2-ol (**38**, 1.0 g, 6.9 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 84.6 mg, 0.7 mmol) in 25 ml CH₂Cl₂ und NEt₃ (1.2 ml, 8.3 mmol) gelöst. Pivaloylchlorid (1.0 ml, 8.3 mmol) wurde langsam zur Lösung zugegeben und dann 4 h bei 25 °C gerührt. Durch die Zugabe von ges. Natriumhydrogensulfat-Lsg. erfolgte das Quenchen und daraufhin die Extraktion mit CH₂Cl₂ (3x). Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Hexan/Ethylacetat (2:1 v/v) gereinigt. Das 1-Iodnaphthalin-2-ylpivalat (**39**, 1.3 g) wurde mit einer Ausbeute von 53 % erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.2, 150.2, 135.2, 131.9 (2), 130.0,

128.3, 128.1, 126.2, 121.3, 94.3, 39.3, 27.4 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 354 (15) $[M]^+$, 270 (100), 114 (13), 57 (16).

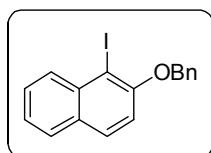
Diin **40** wurde nach der **AVV II** ausgehend vom 1-Iodnaphthalin-2-ylpivalat (**39**, 1.3 g, 3.7 mmol) und 1,7-Octadiin (**43**, 1.2 g, 11.0 mmol) unter Verwendung von $Pd(PPh_3)_4$ (0.3 g, 0.2 mmol) als Katalysator hergestellt, und es sind 37 % (450 mg) des reinen Produktes erhalten worden. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (6/1 v/v).



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (td, J = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.46 (s, 9H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.7, 150.4, 134.3, 131.3, 128.9, 128.2, 127.1, 126.2, 126.0, 121.3, 113.7, 99.9, 84.1, 74.1, 68.8, 39.3, 27.8, 27.7, 27.4, 19.6, 18.1 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 331 (15) $[M-H]^+$, 275 (100), 247 (93), 233 (29), 219 (50), 205 (16), 191 (15), 181 (30), 165 (26), 152 (41), 57 (77). HRMS (ESI) für $C_{23}H_{25}O_2$: ber. 333.1849, gef. 333.1849.

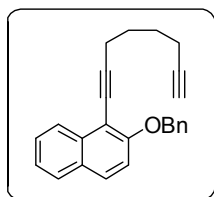
7.4.2 1-(1,7-Octadiinyl)-2-benzyloxy-naphthalin (**42**)

Das 1-Iodnaphthalin-2-ol (**38**, 4.0 g, 14.8 mmol) und Benzylbromid (1.8 ml, 14.8 mmol) wurden in Aceton (130 ml) gelöst. Kaliumcarbonat (2.0 g, 138.2 mmol) und katalytische Mengen von NaI (150 mg, 1.0 mmol) wurden hinzugegeben und die erhaltene Reaktionslösung für 5 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die gelbliche Lösung orange färbte. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, erfolgte das Einengen des Volumens auf 5 ml. Nach Zugabe von Wasser und anschließender Extraktion mit Ethylacetat (3x, jeweils 15 ml) wurde die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/Ethylacetat (1/9 v/v). 1-Iod-2-benzyloxynaphthalin (**41**) wurde als sirupartige Substanz mit 31 % Ausbeute (1.7 g) erhalten.



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.22 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.8, 136.7, 135.7, 131.4, 130.3, 130.1, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.3, 124.6, 114.7, 89.1, 71.9 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 360 (45) $[M]^+$, 233 (29), 114 (19), 91 (100). HRMS (EI) für $C_{17}H_{13}OI$: ber. 360.0006, gef. 359.9996.

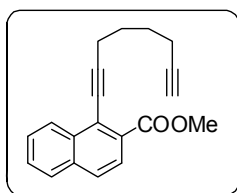
Das Diin **42** wurde gemäß der **AVV II**, unter Verwendung von 1-Iod-2-benzyloxynaphthalin (**41**, 1.4 g, 3.9 mmol) und 1,7-Octadiin (**43**, 1.2 g, 11.6 mmol) sowie Pd(PPh₃)₄ (0.2 g, 0.2 mmol) als Katalysator hergestellt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (20/1 v/v) als Eluentengemisch sind 700 mg (54 %) des reinen sirupartigen Diins isoliert worden. Für die Verwendung als Substrat für die Cycloaddition wurde die erhaltene Substanz für 24 h am Hochvakuum getrocknet, mit Argon belüftet und im Kühlschrank unter Schutzgas gelagert.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.1, 137.4, 134.9, 129.2, 129.0, 128.6, 128.1, 127.9, 127.3, 127.2, 125.6, 124.4, 115.3, 108.6, 99.8, 84.4, 71.7, 68.7, 28.0, 27.7, 19.8, 18.1 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 338 (14) [M⁺], 257 (17), 253 (23), 247 (30), 219 (17), 165 (17), 152 (23), 91 (100). HRMS (EI) für C₂₅H₂₂O: ber. 338.1665, gef. 338.1671.

7.4.3 2-Carbomethoxy-1-(1,7-octadiinyl)-naphthalin (**45**)

Das Diin **45** wurde ausgehend von 1-Brom-2-carboxymethylnaphthalin (**44**, 6.6 g, 25.0 mmol) und 1,7-Octadiin (**43**, 5.3 g, 50.0 mmol) nach der **AVV I** hergestellt und mit einer Ausbeute von 67 % (4.9 g) isoliert.



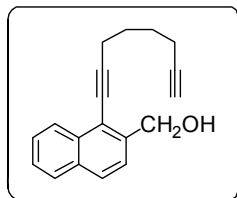
Smp.: 37 - 38 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (td, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.91-1.84 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 134.5, 133.9, 130.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 125.7, 123.2, 102.1, 84.2, 77.4, 68.7, 52.3, 27.8 (2), 19.2, 18.2 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 291 (100) [M⁺], 275 (67), 259 (13), 231 (18). Anal. Ber. für C₂₀H₁₈O₂ (290.36): C 82.73, H 6.25. Gef.: C 82.70, H 6.24.

7.4.4 1-(1,7-Octadiinyl)-2-hydroxymethyl-naphthalin (46)

In einem Schlenkkolben (250 ml) wurde das Diin **45** (2.0 g, 6.9 mmol) in Toluol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Zugabe von Red-Al (2.7 ml, 9.7 mmol, 70 %-ige Lsg.) erfolgte langsam bei 0 °C und die Reaktion wurde insgesamt 23 h gerührt, während nach 19 h abermals die Zugabe von Red-Al (1.0 ml, 3.4 mmol, 70 %-ige Lsg.) erfolgte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Na₂SO₄-Lösung gequenched und über Celite filtriert. Die Extraktion der wässrigen Phase erfolgte mit Ethylacetat. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Natriumchloridlösung und dem Trocknen über Na₂SO₄ folgte die Reinigung über Kieselgel mittels Säulenchromatographie, wobei Petrolether/Ethylacetat (6/1 v/v) als Eluent eingesetzt wurde. Das Produkt war ein viskoses, farbloses Öl (1.3 g, 69 %). Bevor das Substrat in der Cycloaddition eingesetzt werden konnte, wurde **46** in trockenem THF gelöst und über aktiviertem Molsieb getrocknet, um restliche wässrigen Anteile zu entfernen. Nach kurzem Rühren der Lösung wurde diese filtriert und anschließend am Hochvakuum das THF wieder abdestilliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (td, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):



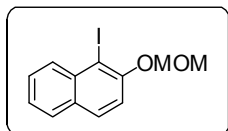
δ = 141.0, 133.7, 132.7, 128.2 (2), 126.9, 126.3 (2), 125.4, 119.2, 100.5, 84.2, 76.6, 68.9, 64.6, 28.0, 27.8, 19.6, 18.2 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 262 (9) [M⁺], 233 (26), 215 (31), 202 (20), 191 (100), 178 (29), 165 (70), 152 (42). Anal. ber. für C₁₉H₁₈O (262.35): C 86.99, H 6.92. gef.: C 87.07, H 7.35.

7.4.5 2-(Methoxymethyl)-1-(1,7-octadiinyl)naphthalin (49)

In einem Schlenkkolben (250 ml) wurde 1-Iod-2-hydroxynaphthalin^[110] (**38**, 11.2 g, 41.4 mmol) vorgelegt, in 30 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einen anderen separaten Kolben wurde NaH (1.9 g, 47.6 mmol) durch Spülen mit trockenem *n*-Hexan vom Öl befreit. Daraufhin erfolgte die Zugabe der Lösungsmittel THF (150 ml) und DMF (75 ml) zum NaH. Über einen Tropftrichter wurde die 1-Iod-2-hydroxynaphthalin-Lsg. bei 0 °C innerhalb von 60 min zur NaH-Suspension zugetropft, dabei färbte sich die Lösung dunkel. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur ist das MOMCl (5.0 g, 62.1 mmol) durch den vorher gespülten Tropftrichter langsam zugegeben worden. Die vorgelegte Reaktionslösung hellte zunehmend auf und ergab nach 12 h eine gelbliche Suspension. Anschließend erfolgten das Quenchen mit

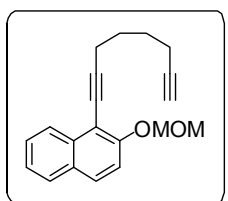
Wasser, die Extraktion mit EtOAc (3x mit jeweils 30 ml), das Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. und anschließend das Trocknen über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig abgezogen und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch mit dem Eluentengemisch Petrolether/Ethylacetat (12/1 v/v) aufgereinigt. Es entstand ein leicht gelbliches Öl (11.7 g, 90 % Ausbeute), welches im Kühlschrank kristallisierte.

Smp: 188 - 189 °C



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.59 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 135.6, 131.5, 130.5, 130.3, 128.2, 128.1, 124.9, 116.1, 95.5, 89.7, 56.7 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 314 (47) [M⁺], 284 (24), 114 (28), 45 (100), 191 (100). HRMS (EI) für C₁₂H₁₁O₂I: ber. 313.9798, gef. 313.9801.

Das Diin **49** wurde gemäß der **AVV II**, unter Verwendung von **48** (1.6 g, 5.0 mmol) und 1,7-Octadiin (**43**, 1.6 g, 15.0 mmol), CuI (142 mg, 0.8 mmol) sowie Pd(PPh₃)₄ (223 mg, 0.2 mmol) als Katalysator, hergestellt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie mit *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v) als Eluenten wurden 878 mg (61 %) des reinen, sirupartigen Diins isoliert. Für die Verwendung als Substrat in der Cycloaddition wurde die erhaltene Substanz am Hochvakuum für 24 h getrocknet und unter Argon gelagert.

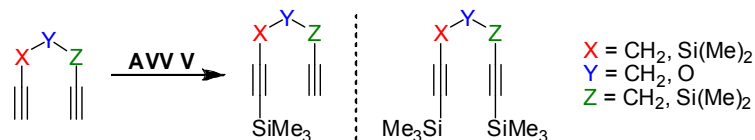


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.30 (td, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 132.5, 129.2, 128.7, 127.1, 125.7, 116.9, 111.2, 109.5, 99.5, 95.7, 84.3, 75.3, 68.7, 56.5, 28.0, 27.8, 19.7, 18.2 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 292 (6) [M⁺], 231 (25), 181 (21), 165 (30), 152 (35), 45 (100). HRMS (EI) für C₂₀H₂₀O: ber. 292.1458, gef. 292.1453.

7.4.6 Modifikation der einfachen Sonogashira-Kreuzkupplungssequenz

7.4.6.1 Synthesevorschrift für die Einfachschätzung von Diinen

(Allgemeine Versuchsvorschrift V)^[68]

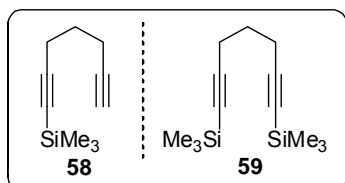


Zu einer Lösung von verschiedenen Heptadiinen (10.0 mmol) in THF (50 ml) wurde LiHMDS (12.0 mmol, 1.6 M Lsg. in THF) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Nach dem Rühren der Lösung für eine Stunde ist das TMSCl (12.0 mmol) per Spritze hinzugefügt worden. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung nach weiteren 2 h Rühren beendete die Reaktion. Die Extraktion mit Ether, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und anschließendes Einengen führte zum Rohprodukt. Durch die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan und Ethylacetat) wurde das Produktgemisch besteht aus dem jeweiligen 1-Trimethylsilylhepta-1,6-diin und 1,7-Bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diin erhalten. Das Verhältnis der beiden Komponenten wurde mit der GC analysiert.

Verbindung	Verhältnis einfach:zweifach	Ausbeute (Einfachschätzung)
51	3.6:1 (58:59)	79 % (58)
56	2.3:1 (60:61)	69 % (60)
57	1.1:1 (62:63)	38 % (62)

7.4.6.2 1-Trimethylsilylhepta-1,6-diin (58) / 1,7-Bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diin (59)

Die Darstellung der Verbindung **58** wurde nach der AVV V für die Einfachschützung mit 1,6-Heptadiin (4.2 ml, 31.2 mmol) durchgeführt. Es entstand eine Mischung von **58** und **59** 5.5 g, bei der ein Verhältnis von 3.6:1.0 mittels NMR bestimmt wurde (**58** mit 4.1 g,



24.6 mmol und **59** mit 1.5 g, 6.2 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 3H), 2.25 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 2.5H) 0.10 (bs, 12H), -0.03 (bs, 5H) ppm.

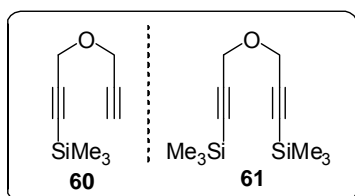
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 106.4, 106.1, 85.4, 85.1, 83.5, 69.1, 69.0, 27.9, 27.7, 19.1, 17.6, 2.6, 0.6 (2) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -17.55, -17.61 ppm.

58: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 150 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 145 (25), 121 (77), 109 (29), 83 (27), 73 (30), 43 (19).

59: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 221 (23) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 148 (48), 103 (20), 73 (100).

7.4.6.3 1-Trimethylsilylpropargylether (60) / 1,7-Bis(trimethylsilyl)-propargylether (61)

Die Darstellung der Verbindung **60** ist nach der AVV V für die Einfachschützung mit Dipropargylether (2.7 g, 29.1 mmol) durchgeführt worden. Es ergab sich 5.4 g einer Mischung von **60** und **61**, mit dem Verhältnis 2.3:1.0 (**60** mit 3.3 g, 20.0 mmol und **61** mit 2.1 g, 8.7 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.20 - 4.17 (m, 6H), 2.41 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 0.13 (bs, 16H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 100.7, 100.5, 92.1, 91.9, 78.9, 75.0, 57.3 (2), 56.4, 2.1, -0.2 (2) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -17.55,

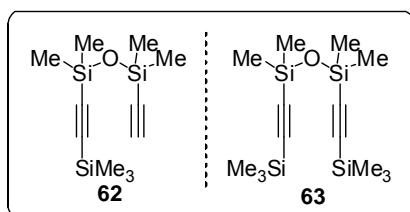
-17.61 ppm.

60: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 151 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 136 (14), 125 (22), 121 (100), 97 (26), 93 (32), 83 (36), 73 (75), 67 (20), 43 (25).

61: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 223 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 193 (29), 165 (16), 120 (12), 97 (17), 73 (100).

7.4.6.4 1-Trimethylsilylethin-2-yl-5-ethinyl-3,3,5,5-tetramethyl-disiloxan (**62**) / 1,7-Bis-(trimethylsilyl)-bisethin-2,6-diyl-3,3,5,5-tetramethyl-disiloxan (**63**)

Die Darstellung der Verbindung **62** wurde nach der **AVV V** für die Einfachschtzung mit 1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-diethynyldisiloxan (1.0 g, 5.5 mmol) realisiert. Die Mischung (1.2 g) von **62** und **63** zeigte laut NMR-Spektrum ein Verhältnis von 1.1:1.0 (**62** mit 534 mg, 2.1 mmol und 666 mg **63** mit 666 mg, 1.9 mmol).



62/63: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 (s, 1H), 0.29 (s, 6H), 0.26 (s, 22H), 0.17 (s, 36H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 92.3, 89.2, 2.2 (2), 2.1, -0.1 (2) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -16.7, -18.0, -18.1, -18.5, -18.6 ppm.

62: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 239 (100) [M^+ - CH_3], 112 (22), 73 (27).

63: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 311 (100) [M^+ - CH_3], 223 (88), 148 (19), 73 (99).

7.4.7 Selektive einfache Entschützung von **59** mit Borax ^[69]

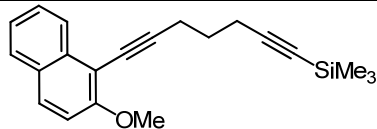
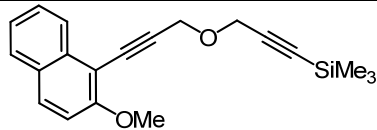
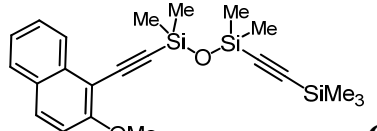
Die Mischung der jeweiligen Heptadiine (1-Trimethylsilylhepta-1,6-diin (**58**) und 1,7-Bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diin (**59**) (0.5 g, 2.0 mmol, Verhältnis von **58:59** (1:5) wurde in einen Schlenkkolben mit THF (500 ml) und H_2O (380 ml) gegeben. Nach der Zugabe von Borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, 2.0 g, 10.0 mmol) zur Reaktionslösung rührte die Lsg. für 3.5 h. Das Quenchen erfolgte durch die Zugabe von dest. H_2O (380 ml). Die Extraktion mit CH_2Cl_2 und anschließende Trocknung über Na_2SO_4 lieferte nach dem Entfernen des Lösungsmittels das Rohprodukt. Die chromatographische Aufreinigung über Kieselgel mit den Eluenten *n*-Hexan und Ethylacetat ergab als Produkt die Mischung von **58** und **59** mit einem Verhältnis von 4:1.

Verhältnis Ausgangsmaterial einfach:zweifach	Verhältnis Produkt einfach:zweifach
1:5 (58:59)	4:1 (58:59)

7.4.8 Optimierte Bedingungen für die Sonogashira-Kupplung (Allgemeine Versuchsvorschrift VI)

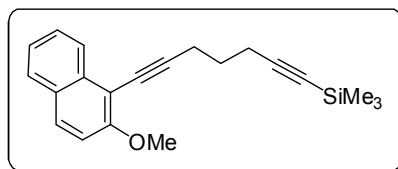
7.4.8.1 Exemplarisches Beispiel für die Kupplung von 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**) mit der Mischung von **58/59**

In einem runden Schlenkkolben wurde Pd(PPh₃)₄ (64.0 mg, 0.1 mmol), CuI (21.0 mg, 0.1 mmol) und 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**, 1.6 g, 5.5 mmol) eingewogen und dann mehrmals sekuriert. THF (2 ml), Triethylamin (18 ml) und die erhaltene Produktmischung aus der vorhergehenden Einfachschtzung des 1-Trimethylsilylhepta-1,6-diins (**58**, 1.1 g, 6.6 mmol) und 1,7-Bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diins (**59**, 400 mg, 1.7 mmol) wurde mittels einer Spritze zugefügt. Die Reaktionsmischung rührt bei 55 °C für 8 h. Danach erfolgte das Quenchen mit ges. NH₄Cl-Lösung und die Extraktion mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte chromatographisch über Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Hexan/Ethylacetat und lieferte das reine Produkt **65** in 97 %-iger Ausbeute (1.7 g). Bei allen Versuchen ist die Ausbeute auf die eingesetzte Menge an 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**) berechnet worden.

Biarylverbindung	Ausbeute
 65	97 %
 64	82 %
 66	79 %

7.4.8.2 Methoxynaphthalin-1-yl-7-trimethylsilyl-hepta-1,6-diin (65)

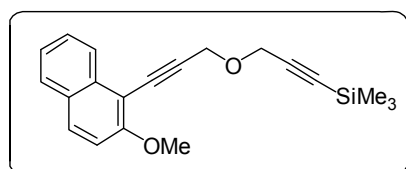
Die Darstellung von **65** erfolgte nach der AVV VI. Es sind 1.5 g der Mischung von 1-Trimethylsilylhepta-1,6-diin (**58**, 1.1 g, 6.6 mmol) und 1,7-Bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diin (**59**, 400 mg) eingesetzt worden. Nach der Aufreinigung wurden 1.7 g (97 %) Produkt isoliert.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H) 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (s 3H), 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (quint, J = 7.1 Hz, 2H) 0.20 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.7, 134.9, 129.5, 128.7, 128.1, 127.2, 125.4, 124.2, 112.8, 107.0, 106.6, 99.1, 95.8, 85.3, 56.8, 28.2, 19.4 (2), 0.29 (3) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -19.0 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 320 (100) [M^+], 305 (42), 290 (28), 247 (31), 231 (31), 208 (32), 165 (54), 152 (34), 73 (65). HRMS (EI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{OSi}$: ber. 320.1591, gef. 320.1589.

7.4.8.3 2-Methoxynaphthalin-1-yl-(7-trimethylsilyl)-prop-1-inyloxyprop-6-ynyl (64)

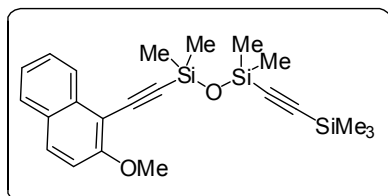
Die Synthese erfolgte nach der AVV VI, wobei 1.5 g der Mischung von 1-Trimethylsilylpropargylether (**60**, 0.5 g, 3.0 mmol) und 1,7-Bis(trimethylsilyl)propargylether (**61**, 311 mg, 1.3 mmol) eingesetzt wurden. Nach der Aufreinigung ist eine Ausbeute von 82 % (644 mg, **64**) erzielt worden.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s 3H), 0.20 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.4, 134.8, 130.6, 128.6, 128.2, 127.6, 125.3, 124.4, 112.6, 105.6, 101.1, 94.0, 92.1, 81.4, 57.9, 57.4, 56.7, 0.0 (3) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -17.6 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 322 (53) [M^+], 307 (45), 291 (44), 262 (52), 247 (19), 195 (42), 181 (45), 165 (83), 152 (100), 139 (53), 73 (84). HRMS (ESI) für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$: ber. 322.1384, gef. 322.1383.

7.4.8.4 (2-Methoxynaphthalin-1-yl)-ethin-2-yl-3,3,5,5-tetramethyl-(7-trimethylsilyl)-ethin-6-yl-disiloxan (66)

Die Verbindung wurde nach der **AVV VI** dargestellt. Es wurden dafür 1.0 g der Mischung von **62** (465 mg, 1.8 mmol) und **63** (535 mg, 1.6 mmol) eingesetzt. Nach der Aufreinigung ergaben sich eine Ausbeute von 79 % (492 mg, **66**).

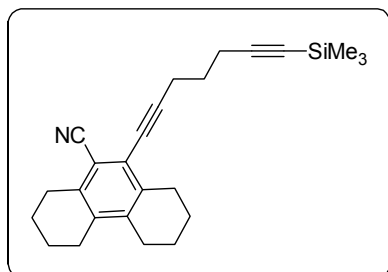


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 0.46 (s, 6H), 0.35 (s, 6H), 0.16 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.9, 135.0, 130.7, 128.6, 128.2, 127.9, 127.6, 125.5, 124.3, 113.2, 112.9, 106.1, 103.6, 98.6, 56.8, 2.6 (2), 2.3 (2), 0.42 (3) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -16.68, -18.24, -18.61 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 410 (9) [M^+], 395 (37), 365 (22), 307 (100), 283 (24), 73 (65). HRMS (ESI) für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}_3$: ber. 410.1548, gef. 410.1547.

7.4.8.5 10-(7-(Trimethylsilyl)-hepta-1,6-diinyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrophenanthren-9-carbonitril (235)

Die Verbindung **235** ist nach der **AVV VI** dargestellt worden. Dafür wurden 293 mg der Mischung von **58** (214.0 mg, 1.3 mmol) und **59** (79.0 mg, 0.3 mmol) und 337 mg (1.0 mmol) 10-Iod-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrophenanthren-9-carbonitril eingesetzt. Nach der Aufreinigung konnte das ölige Produkt in 83 % Ausbeute (310 mg) isoliert werden.

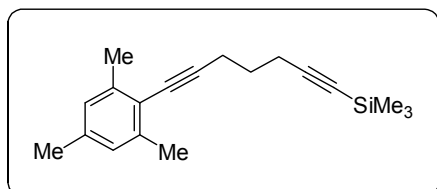
Hier musste jedoch eine Veränderung des Lösungsmittelverhältnisses (THF/ NEt_3 , 1.2/5 v/v) durchgeführt werden, da vorher laut GC-MS nur sehr kleine Mengen an Produkt entstanden sind.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 (quint, J = 7.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 8H), 0.14 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 141.0, 137.6, 137.1, 136.2, 125.0, 117.8, 113.0, 106.4, 99.7, 85.4, 77.4, 28.9, 28.8, 27.8, 27.1, 26.6, 22.8, 22.7, 22.4, 22.2, 19.3, 19.0, 0.3 (3) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -19.0 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 373 (96) [M^+], 358 (100), 300 (20), 73 (48). HRMS (ESI) für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NSi}$: ber. 374.2298, gef. 373.2291.

7.4.8.6 (7-Mesitylhepta-1,6-diynyl)trimethylsilan (236)

Die Verbindung wurde nach der **AVV VI** durchgeführt. Es wurden 486 mg der Mischung von **58** (428 mg, 2.6 mmol) und **59** (158 mg, 0.7 mmol) und 498 mg (6.0 mmol) 2-Iod-1,3,5-Trimethylbenzen eingesetzt. Die Aufreinigung lieferte eine Ausbeute von 53 % (300 mg) des öligen Produktes **236**.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.84 (s, 2H), 2.61 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H) 1.83 (quint, J = 7.05 Hz, 2H), 0.20 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 140.0, 136.6, 127.6, 120.7, 106.6, 96.8, 85.3, 79.0, 31.8, 28.2, 22.8, 21.4, 21.2, 19.2, 19.0, 14.3, 0.3 (3) ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3): δ = -19.0 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 282 (42) [M^+], 209 (50), 193 (27), 170 (40), 155 (20), 141 (32), 128 (19), 73 (100), 59 (23). HRMS (EI) für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Si}$: ber. 282.1798, gef. 282.1799.

7.4.9 Entschüttung (Allgemeine Versuchsvorschrift VII)

Exemplarisch berechnet für **65**^[75]:

Das Produkt der Kreuzkupplungsreaktion **65** (1.7 g, 5.3 mmol), wurde in eine Lösung aus 20 ml Methanol und KF (890 mg, 16.0 mmol) gegeben und das entstandene Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Et_2O und Wasser beendet. Im Anschluss erfolgten eine Trennung der Phasen und eine mehrmalige Extraktion mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6/1 v/v,) lieferte in allen Fällen fast quantitative Ausbeuten der gewünschten Produkte (siehe Tabelle).

Verbindung	isolierte Ausbeute
65	98 %
64	99 %
66	97 %

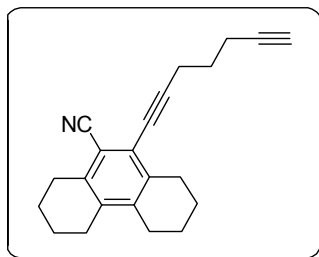
7.4.9.1 10-(Hepta-1,6-diynyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrophenanthren-9-carbonitril (70)

Die Verbindung **70** wurde durch Anwendung der **AVV VII** für die Entschüttung dargestellt. Das reine Produkt konnte in einer Ausbeute von 90 % (225 mg) isoliert werden.

Smp.: 93 - 95 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.44 (ddd, J = 7.1, 4.3, 2.8 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.86

(quint, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 8H) ppm. ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.9$,

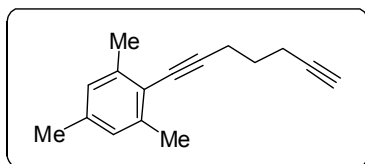


137.8, 137.2, 137.1, 136.3, 136.2, 125.1, 117.9, 113.0, 99.7, 99.3, 66.1, 28.9 (2), 27.8, 27.1, 26.6, 22.8, 22.7, 22.4, 22.2, 19.1 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 301 (100) [M^+], 286 (64), 272 (62), 258 (63), 244 (60), 230 (30), 218 (28), 204 (41), 191 (27), 178 (23), 165 (19). HRMS (ESI) für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}$: ber. 302.1903, gef. 302.1903.

7.4.9.2 2-(Hepta-1,6-diynyl)-1,3,5-trimethylbenzen (68)

Die Verbindung **68** konnte durch Anwendung der **AVV VII** für die Entschützung dargestellt werden. Die Isolierung ergab eine Ausbeute von 95 % (210 mg) des reinen Produktes.

Smp.: 93 - 95 °C

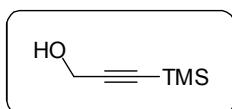


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.84$ (s, 2H), 2.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.44 (ddd, $J = 6.6, 4.5, 2.5$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H) 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 1.83 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.0(2)$, 137.0, 127.6 (2), 102.6, 96.6, 83.8, 79.0, 68.9, 28.1, 21.4, 21.2 (2), 18.9, 17.8 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 210 (55) [M^+], 195 (100), 180 (70), 167 (48), 155 (34), 128 (48), 115 (42). HRMS (EI) für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}$: ber. 210.1403, gef. 210.1398.

7.5 Synthesemethoden zur Darstellung unsymmetrischer Diene als Substrate für Cycloadditionen

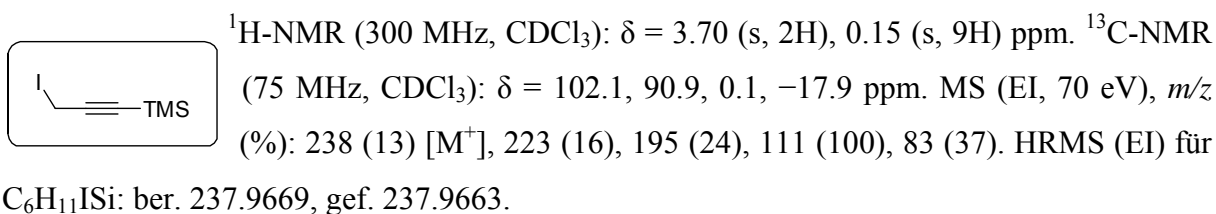
7.5.1 3-(Trimethylsilyl)-prop-2-in-1-ol (82)

Eine Lösung aus Propargylalkohol (1.0 ml, 17.2 mmol) und 40 ml THF wurde auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in $n\text{-Hexan}$, 32.2 ml, 51.5 mmol) versetzt. Nach dem Rühren der Lösung für 20 min bei -78 °C erfolgte das Zutropfen von Trimethylsilylchlorid (7.7 ml, 60.1 mmol). Das Kühlbad wurde 5 min später entfernt und die Lsg. für 1 h gerührt. Anschließend erfolgte das Quenchen mit 50 ml Wasser und 10 %-iger HCl-Lsg.. Die Extraktion mit 100 ml Et_2O , Waschen mit NaCl-Lösung, Trocknen über MgSO_4 und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt. Die Aufreinigung per automatisierte Flashchromatographie ($n\text{-Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$, 5/1 v/v) lieferte das Produkt als leicht gelbes Öl (2.2 g, 97 %), das Produkt ist nicht UV-aktiv, wird jedoch durch Anfärben mit einer Vanillinlösung violett. Die analytischen Daten stimmten mit den publizierten Daten überein.^[72]



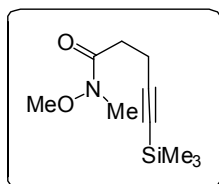
7.5.2 (3-Iodprop-1-ynyl)-trimethylsilan (**83**)

Eine Lösung aus PPh_3 (3.1 g, 12.0 mmol) und Imidazol (1.0 g, 15.0 mmol) in 25 ml Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Unter Ausschluß von Licht erfolgte dann die Zugabe von Iod (3.4 g, 13.5 mmol) und 3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-ol (**82**, 1.3 g, 10.0 mmol). Nach 90 min Rühren, ist die Lsg. durch Zugabe von 20 %-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenched worden. Die wässrige Phase wurden mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und vorsichtig bei 0 °C eingengt. Die Aufreinigung über Kieselgel mit *n*-Pentan als Eluent lieferte das leicht gelbliche, ölige Produkt (880 mg, 37 %), (auch diese Verbindung ist nicht UV-aktiv, kann aber mit einer Vanillinlösung auf der DC-Platte bräunlich angefärbt werden). Die Verbindung **83** kann nur kurzzeitig (24 h) in einem Schlenkkolben im Kühlschrank unter Argon gelagert werden. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein und komplettieren diese.^[72]



7.5.3 *N*-Methoxy-*N*-methyl-5-(trimethylsilyl)-pent-4-inamid (**85**)

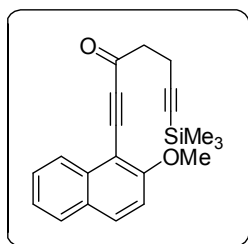
Angelehnt an eine publizierte Versuchsvorschrift^[73] wurden in einen Schlenkkolben (250 ml) *i*-Pr₂NH (0.6 ml, 4.2 mmol) und 22 ml THF vorgelegt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf -78 °C, erfolgte tropfenweise die Zugabe von der *n*-BuLi-Lösung (1.6 M, 2.5 ml, 4 mmol). Die Reaktion wurde im Anschluss für 30 min bei 0 °C gerührt und dann wieder auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung aus *N*-Methoxy-*N*-methylacetamid (**84**, 0.5 ml, 3.5 mmol) in 5 ml THF wurde langsam zugetropft und 1 h bei -78 °C gerührt. Danach erfolgte die langsame Zugabe von (3-Iodprop-1-ynyl)-trimethylsilan (**83**, 1.0 ml, 4.2 mmol) in 10 ml THF und 10 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU). Zur Reaktionslösung wurden nach 3 h 30 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. zugegeben und die Lösung dann bei 0 °C für 30 min gerührt. Das Entfernen des THF im Vakuum erfolgte nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat, 10/1 v/v) lieferte das reine Produkt als braunes Öl mit 67 %-iger Ausbeute (500 mg).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 0.12 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.6, 106.2, 84.9, 61.4, 31.2, 20.6, 15.3, 0.14 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 213 (2) $[\text{M}^+]$, 198 (15), 182 (19), 168 (44), 153 (16), 125 (10), 109 (21), 97 (22), 89 (10), 83 (24), 73 (100), 61 (35). HRMS (ESI) für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Si}$: ber. 214.1258, gef. 214.1258.

7.5.4 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-7-(trimethylsilyl)hepta-1,6-diin-3-on (86)

Die angegebene Versuchsvorschrift erfolgte in Anlehnung an eine Patentvorschrift. Zu einer Lösung aus 1-Ethynyl-2-methoxynaphthalin (**79**, 1.0 g, 5.5 mmol) in trockenem THF wurde *i*-PrMgCl-Lösung (2.8 ml, 5.5 mmol, 2 M in THF) bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Nach dem Rühren für 15 min bei 0 °C erfolgte die langsame Zugabe einer Lösung aus *N*-Methoxy-*N*-methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-inamid (**85**, 1.0 g, 4.6 mmol) in THF (5 ml). Das Quenchen des Reaktionsgemisches wurde nach einstündigem Rühren bei 25 °C mit ges. NH_4Cl -Lösung durchgeführt. Die Extraktion mit EtOAc (50 ml), Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lsg. und Trocknen über MgSO_4 lieferte das Rohprodukt. Die chromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat, 10/1 v/v) über eine Kieselgelsäule ergab das reine Produkt mit 39 % Ausbeute (600 mg).

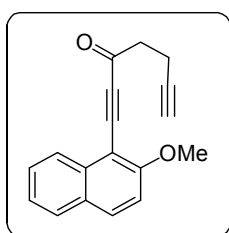


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 0.14 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 185.5, 162.1, 135.1, 133.7, 128.5, 128.3, 124.8, 112.3, 105.5, 102.6, 97.5, 88.3, 82.6, 69.4, 56.8, 44.3, 14.3, 0.2 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 334 (64) $[\text{M}^+]$, 319 (100), 304 (57), 289 (35), 275 (31), 261 (38), 245 (50), 233 (15), 215 (17), 209 (53), 202 (21), 182 (54), 165 (24), 152 (99), 139 (44), 109 (25), 83 (15), 75 (16), 73 (78), 43 (10). HRMS (EI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$: ber. 334.1384, gef. 334.1384.

7.5.5 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-hepta-1,6-diin-3-on (76)

Zu einer Lösung von **86** (600 mg, 1.8 mmol) in MeOH (4.8 ml) wurde KF (905 mg, 2.7 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgten das Quenchen mit Wasser und die Extraktion mit Et₂O. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die abschließende säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6/1 v/v,) ergab das Produkt (467 mg) mit nahezu quantitativer Ausbeute.

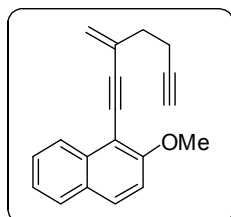
Smp.: 110 - 111 °C



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 9.2, 6.5, 2.6 Hz, 1H), 2.02 (tr, *J* = 2.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 185.4, 162.4, 135.1, 133.6, 128.5, 128.3, 124.7, 112.1, 102.5, 105.2, 97.0, 87.9, 82.6, 69.1, 56.6, 44.2, 13.6 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 262 (32) [M⁺], 233 (28), 219 (52), 209 (25), 203 (26), 189 (29), 182 (26), 165 (17), 152 (100), 138 (42). HRMS (EI) für C₁₈H₁₄O₂: ber. 262.0989, gef. 262.0992.

7.5.6 2-Methoxy-1-(3-methylenhepta-1,6-diynyl)-naphthalin (77)

Anfangs wurde die Synthese von Verbindung **77** mit einer Wittig-Reaktion ausgehend von **76** untersucht. Jedoch blieb auch bei großem Überschuss des Wittig-Reagenzes ein Gemisch von Edukt und Produkt zurück, welches sich chromatographisch nicht trennen ließ. Daher wurde versucht, eine quantitative Produktbildung von **77** ausgehend von **76** durch Umsetzung mit dem Tebbe-Reagenz (Cp₂Ti(CH₂)(Cl)Al(CH₃)₂) zu erzielen. Jedoch gelang es bisher auch auf diesem Wege nicht, das reine Produkt **77** zu isolieren. Die analytischen Daten wurden aus dem Stoffgemisch bestimmt.

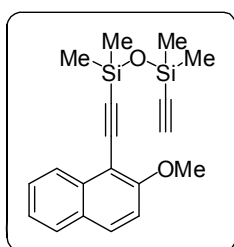


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.8, 133.7, 130.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.2, 124.9, 124.0, 121.6, 112.5, 112.2, 86.2, 84.2, 77.0, 68.6, 56.4, 36.4, 29.5 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 260 (100)

[M⁺], 229 (27), 215 (42), 202 (47), 189 (24), 181 (13), 176 (11), 163 (17), 152 (33), 139 (19). HRMS (EI) für C₁₉H₁₆O: ber. 260.1196, gef. 260.1196.

7.5.7 Tetramethyldisiloxan-2-methoxynaphthalin (**54**)

In einen sekurierten Schlenkkolben (250 ml) wurde Pd₂dba₃•CHCl₃ (437 mg, 0.4 mmol, 6 mol-%), CuI (402 mg, 2.1 mmol, 15 mol-%) und dppf (505 mg, 0.9 mmol, 6.5 mol-%) eingewogen und 15 ml THF hinzugefügt. Nach 20-minütigem Rühren bei 25 °C wurden zu dieser Katalysatorlösung NEt₃ (120 ml) und 1,3-Diethynyltetramethyldisiloxan (**57**, 5.1 g, 28.2 mmol) mit einer Spritze hinzugegeben. In einem separaten Schlenkkolben wurde 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**, 4.0 g, 14.1 mmol) in 9 ml THF gelöst und mittels einer Spritzenpumpe langsam zu der Reaktions-Lsg. zugetropft. Dies erfolgte jedoch nach dem Erhitzen der Reaktionslösung auf 45 °C mit der Zutropfgeschwindigkeit von 2.5 ml/h, wobei 1 ml der Lösung initial zugegeben wurde. Nach 22 h wurde die Lösung auf 25 °C abgekühlt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenched. Im Anschluss erfolgte eine Extraktion mit Ethylacetat (3x), Waschen mit NaCl-Lsg., Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen der organischen Phase. Das Entfernen des überschüssigen Diins am Hochvakuum und die Aufreinigung des Rohproduktes durch Flashchromatographie mit *n*-Heptan und Ethylacetat führte zu zwei Hauptfraktionen, die zum einen das diarylierte Produkt (903 mg, 13 %) und zum Anderen das monoarylierte Produkt (**54**, Öl, 2.3 g, 48 %) enthielten.

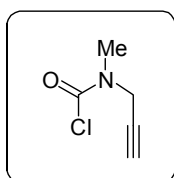


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 0.48 (s, 6H), 0.41 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.8, 134.8, 130.6, 128.4, 128.0, 127.4, 125.3, 124.2, 112.7, 105.8, 103.1, 98.7, 92.2, 89.4, 56.5, 2.4, 2.0 ppm. ²⁹Si-NMR (79.5 MHz, CDCl₃) δ = -16.5, -16.7 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 338 (61) [M⁺], 323 (95), 308 (57), 293 (100), 283 (70), 267 (19), 219 (13), 189 (28), 165 (26), 161 (34), 133 (17), 83 (10). HRMS (ESI) für C₁₉H₂₃O₂Si₂: ber. 339.1231, gef. 399.1234.

7.5.8 Methyl(prop-2-ynyl)-carbaminsäurechlorid (**81**)

Angelehnt an eine publizierte Versuchsvorschrift^[111] wurde in einem Schlenkkolben Triphosgen (5.9 g, 19.9 mmol) in CH₂Cl₂ gelöst und auf -78 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die langsame Zugabe von Pyridin (0.5 ml, 6.0 mmol) und einer Lösung von *N*-Methylprop-2-in-1-amin (5 ml, 60 mmol) in CH₂Cl₂, wobei der Druckausgleich geöffnet

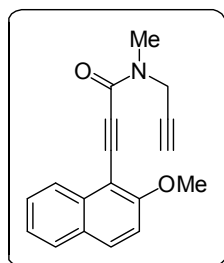
war. Nach dem Erwärmen auf 25 °C wurde die Lsg. für 48 h gerührt und daraufhin das Lösungsmittel entfernt. Die Destillation des Rohproduktes bei 85 °C lieferte 2.2 g (28 %) des Produktes als pinkfarbige Flüssigkeit, welches sich nach einiger Zeit in Kühlschrank braun färbte (die Umsetzung in einer nachfolgenden Kupplungsreaktion funktionierte trotzdem noch genauso gut). Interessanterweise handelt es sich bei dieser Vorläuferverbindung von **73** auch um ein Rotamer.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 3.13 (s, 1.5 H), 3.02 (s, 1.5H), 2.35 (t, J = 2.4 Hz, 0.5H), 2.31 (t, J = 2.5 Hz, 0.5H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 149.7/148.6, 76.6/76.58, 73.7, 42.4/39.7, 37.5/36.1 ppm (Signale die durch „/“ getrennt sind, verdoppeln sich aufgrund der Rotationsisomerie).

7.5.9 3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-*N*-methyl-*N*-(prop-2-ynyl)-propylamid (**73**)

In einen sekurierten Schlenkkolben (250 ml) wurde 1-Ethynyl-2-methoxynaphthalin (**80**, 1.1 g, 6.0 mmol) eingewogen und in THF (20 ml) gelöst. Bei -78 °C erfolgte das Zutropfen von *n*-BuLi (1.6 M, 3.8 ml, 6.0 mmol). Nach einer Stunde Rühren wurde die Lösung auf 0 °C erwärmt und zusätzliche 2 h gerührt. Die langsame Zugabe von Methyl(prop-2-ynyl)carbaminsäurechlorid (**81**, 705 mg, 6.0 mmol) erfolgte wieder bei -78 °C, woraufhin auf 25 °C erwärmt und über Nacht gerührt wurde. Das Quenchen mit Wasser, Waschen mit ges. Natriumchloridlösung, Extrahieren mit CH_2Cl_2 (3x, 20 ml) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 führte zum Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (*n*-Hexan und Ethylacetat, 6/1 v/v). Dabei ergab sich eine Ausbeute von 33 % (550 mg) des öligen Produktes (wie in Kapitel 3.1.3, Abb. 3.2 beschrieben, handelt es sich bei der Verbindung **73** um ein Rotamer).



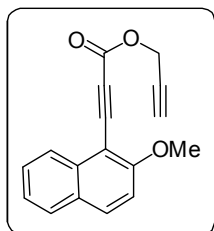
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.40 (s, 1.5H), 3.06 (s, 1.5H), 2.29 (t, J = 2.5 Hz, 0.5H), 2.20 (t, J = 2.5 Hz, 0.5H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.3/161.1, 154.8, 134.8, 132.6, 128.3, 128.2, 125.1, 124.7, 112.3, 103.4, 90.8/90.5, 86.4/86.2, 78.1/8.0, 73.1/72.5, 56.6/56.5, 40.8, 35.7/35.4 ppm (Signale die durch „/“ getrennt sind, verdoppeln sich aufgrund der Rotationsisomerie; nicht alle Signale konnten zugeordnet werden, wahrscheinlich aufgrund der geringen Intensität der

Signale der quartären Kohlenstoffatome). MS (EI, 70 eV), m/z (%): 277 (3) [M^+], 247 (100), 218 (45), 207 (17), 189 (22), 176 (16), 44 (21). HRMS (ESI) für $C_{18}H_{16}NO_2$: ber. 278.1176, gef. 278.1178.

7.5.10 Prop-2-ynyl-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-propiolat (75)

Die 3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propiolsäure (**87**, 600 mg, 2.7 mmol), 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) (37.0 mg, 0.3 mmol) und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (2.0 g, 10.0 mmol) wurden in einem 25 ml Schlenkkolben eingewogen und sekuriert. Nach der Zugabe von CH_2Cl_2 und Propargylalkohol (156 mg, 2.78 mmol) wurde die Reaktionsmischung für 24 h bei 25 °C gerührt und dann mit Wasser gequenched. Die Extraktion mit CH_2Cl_2 (3x, jeweils 10 ml), Waschen und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 führte zum Rohprodukt, welches säulenchromatographisch über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan und Ethylacetat (10/1 v/v) aufgereinigt wurde. Das ölige Produkt **75** konnte mit 86 % Ausbeute (600 mg) erhalten werden.

Smp.: 79 - 81 °C

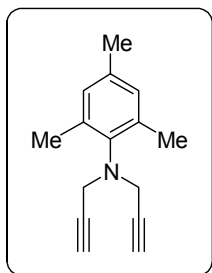


1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.55 (t, J = 2.5 Hz, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.0, 153.6, 135.1, 133.5, 128.5, 128.4, 128.3, 124.8, 124.7, 112.2, 89.2, 83.6, 75.7, 56.7, 55.7 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 264 (81) [M^+], 235 (22), 219 (31), 209 (19), 205 (34), 191 (31), 182 (94), 176 (28), 163 (21), 152 (100), 139 (66), 126 (14), 115 (13), 39 (11). HRMS (EI) für $C_{17}H_{12}O_3$: ber. 264.0781, gef. 264.0782.

7.5.11 2,4,6-Trimethyl-*N,N*-di(prop-2-ynyl)-anilin (237)

In einen Dreihalskolben, versehen mit einem Rückflusskühler, wurden K_2CO_3 (21.9 g, 159.8 mmol), suspendiert in DMF (135 ml), 2,4,6-Trimethylanilin (9.3 ml, 66.6 mmol) und Propargylbromid (18.0 ml, 159.8 mmol, 80 %-ige Lsg. in Toluol) vorgelegt. Die Reaktionslösung rührte für 18 h bei 100 °C. Dann wurde zusätzliches Propargylbromid (ein Fünftel der Originalmenge) zugegeben und weitere 2 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung und Quenchen mit Wasser erfolgte das Extrahieren mit Ethylacetat. Das Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Eindampfen des Lösungsmittels ergab einen öligen Rückstand. Dieser wurde durch Kugelrohrdestillation oder Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/Ethylacetat (10:1 v/v)

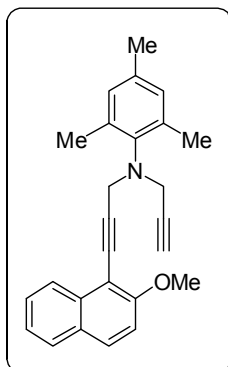
gereinigt. Das Produkt konnte als eine leicht gelbliche Flüssigkeit (10.7 g, 76 %) isoliert werden.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.86 (dd, J = 0.8, 0.5 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (t, J = 1.4 Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.4, 137.5 (2), 135.4, 129.6 (2), 81.3 (2), 71.9 (2), 41.4 (2), 20.9, 19.5 (2) ppm. MS (70 ev; EI), m/z (%): 211 (69) [M^+], 172 (71), 157 (100), 91 (28), 77 (20), 39 (32). HRMS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$, ber. 211.1356, gef. 211.1356.

7.5.12 N-3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)prop-2-ynyl-2,4,6-trimethyl-N-(prop-2-ynyl)-anilin (78)

Die besten Ergebnisse bei der Sonogashira-Kupplung sind unter folgenden Reaktionsbedingungen erreicht worden: 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**, 1.8 g, 6.4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg, 0.3 mmol, 5 mol-%) und CuI (182 mg, 1.0 mmol, 15 mol-%) wurden in einem sekurierten Schlenkkolben vorgelegt. Anschließend zur Zugabe von THF (20 ml) Diin **237** und NEt_3 (80 ml) wurde die Reaktionslösung auf 50 °C erhitzt. Nach einer Stunde konnte die Bildung eines dicken Niederschlages beobachtet werden. Nach einer Reaktionszeit von 15 h war bei der Überprüfung mittels Dünnschichtchromatographie der komplette Umsatz des Iodids feststellbar, sodass daraufhin das Quenchen mit NH_4Cl -Lsg. erfolgte. Im Anschluss an eine Filtration über Celite und dem Waschen der organischen Phase mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. wurden die beiden Phasen getrennt, woraufhin die Extraktion mit Et_2O (2x, jeweils 20 ml) erfolgte. Das Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum ergab einen dunklen öligen Rückstand, welcher noch etwas unreaktiertes Amin **237** enthielt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Säulenchromatographie, wobei Petrolether/Ethylacetate (3/1 v/v) als Laufmittel verwendet wurden. Das reine Produkt ist ein gelber Feststoff (1.07 g, 45 %). Für die weitere Reinigung kann eine Kristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Pentan (2/1 v/v) durchgeführt werden.



Smp.: 106 - 108 °C

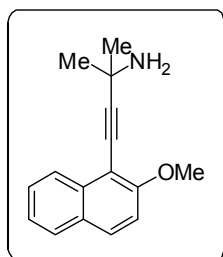
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (t, J = 2.4 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.6, 21.0, 41.9, 42.9, 56.7, 71.8, 78.3, 81.7, 96.5, 106.7, 112.9, 124.2,

125.6, 127.2, 128.0, 128.6, 129.6, 129.7, 134.8, 135.3, 137.8, 144.4, 158.9 ppm. MS (ESI): 366 (18) $[MH]^+$, 195 (100). Anal. Ber. für $C_{26}H_{25}NO$ (367.48): C 84.98, H 6.86, N 3.81. Gef.: C 84.71, H 6.88, N 3.51.

7.5.13 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-methylbut-3-in-2-amin (80)

Angelehnt an eine publizierte Versuchsvorschrift^[112] wurden 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**, 5.7 g, 20.1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (464 mg, 0.4 mmol, 2.0 mol-%) und CuI (230 mg, 1.2 mmol, 6 mol-%) in einen sekurierten Schlenkkolben eingewogen. Nach der Zugabe von NEt_3 (100 ml) und 2-Methyl-2-amino-3-buten (2.0 g, 24.1 mmol) zur Reaktionslösung wurde bei 55 °C für 14 h gerührt. Da das Edukt während der Chromatographie nicht mehr erkennbar war, wurde die entstandene Dispersion über Celite filtriert und das Filtrat mit Ether gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels lieferte ca. 6.0 g Rohprodukt, welches nach chromatographischer Aufreinigung über Kieselgel (Ethylacetat, + 2% NEt_3) das gewünschte Produkt in 97 % Ausbeute (4.7 g) ergab.

Smp.: 67 - 69 °C



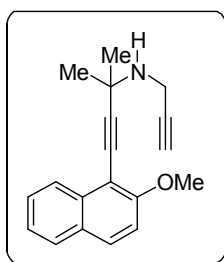
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.00 (bs, 2H), 1.65 (s, 6H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.7, 134.7, 129.9, 128.6, 128.1, 127.4, 125.3, 124.2, 113.0, 106.2, 75.1, 56.8, 48.6, 30.5 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 239 (19) $[M^+]$, 224 (100), 208 (19), 194 (13), 182 (13), 152 (11), 139 (23), 91 (11), 44 (13). Anal. Ber. für $C_{16}H_{17}NO$ (239.31): C 80.30, H 7.16 N 5.85. Gef.: C 80.28, H 7.22 N 5.67.

7.5.14 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-methyl-N-(prop-2-ynyl)-but-3-in-2-amin (71)

NaH (60 %-ig, 0.4 g, 14.9 mmol) und **80** (3.2 g, 14.9 mmol) wurden in einem sekurierten Schlenkkolben vorgelegt und in trockenem DMF (50 ml) und THF (50 ml) gelöst. Nach der Zugabe von Propargylbromid (1.8 ml, 15.5 mmol, 80 wt-% in Toluol) wurde die Reaktionslösung für 6 h bei 60 °C gerührt. Die Extraktion mit Ethylacetat (4x) erfolgte nach dem Abkühlen der Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $NaHCO_3$ -Lsg. und Natriumchloridlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab ein braunes Öl als Rohprodukt. Nach

chromatographischer Aufreinigung über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (1/1 v/v + 1 % NEt₃) wurden zwei Hauptfraktionen erhalten. Das dipropargylierte Nebenprodukt wurde in einer Ausbeute von 15 % (0.7 g) und das leicht braune ölige Produkt, welches nach einiger Zeit auskristallisierte, in einer Ausbeute von 63 % (2.3 g) isoliert.

Smp.: 48 - 50 °C

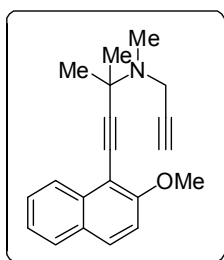


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.77 (bs, 1H), 1.58 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 134.5, 129.8, 128.6, 128.2, 127.3, 125.1, 124.0, 112.8, 106.2, 103.0, 82.8, 77.3, 71.2, 56.7, 51.3, 34.0, 29.8, 28.4 ppm. MS (70 eV), *m/z* (%): 276 (100) [M⁺], 260 (12), 244 (25), 220 (44), 208 (14), 189 (15), 181 (17), 178 (26), 162 (36), 152 (20), 139 (17), 56 (27). HRMS (ESI) für C₉H₁₉ON: ber. 277.1461, gef. 277.1460.

7.5.15 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-methyl-N-methyl-N-(prop-2-ynyl)-but-3-in-2-amin (72)

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab sich folgende Versuchsvorschrift für die Darstellung der Verbindung **72**: In einen sekurierten Schlenkkolben wurden **71** (982 mg, 3.5 mmol), K₂CO₃ (636 mg, 4.6 mmol), trockenes DMF (30 - 40 ml) sowie MeI (0.3 ml, 656 mg, 4.6 mmol) eingewogen. Die Reaktionsmischung rührte bei 80 °C für 24 h. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung erfolgte die Extraktion mit Et₂O (4x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lsg. gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend zur Entfernung des Lösungsmittels erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes mit dem Eluentengemisch Petrolether/Ethylacetat (3/1 v/v + 1 % NEt₃). Es konnten 581 mg Produkt **72** (56 % Ausbeute) und 194 mg Edukt **71** (20 % Ausbeute) isoliert werden.

Smp.: 50 - 51 °C



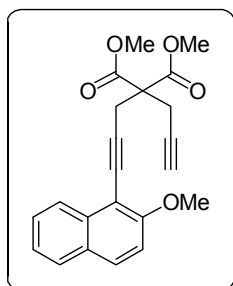
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.1, 134.5, 129.8, 128.6,

128.2, 127.3, 125.2, 124.2, 113.0, 106.3, 100.0, 81.6, 78.9, 72.5, 56.8, 56.0, 41.8, 36.7, 28.8 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 291 (3) $[M^+]$, 276 (100), 260 (12), 244 (26), 220 (44), 208 (14), 189 (15), 181 (17), 178 (26), 165 (36), 152 (20), 139 (17), 56 (27). HRMS (ESI) für $C_{20}H_{21}NO$: ber. 291.1618, gef. 291.1625. Anal. Ber. für $C_{20}H_{21}NO$ (291.39): C 82.44, H 7.26 N 4.81. Gef.: C 82.65, H 7.28 N 4.716.

7.5.16 Dimethyl-2-3-(methoxynaphthalin-1-yl)-prop-2-ynyl-2-(prop-2-ynyl)-malonat (74)

In einen sekurierten Schlenkkolben (250 ml) wurden $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (149 mg, 0.1 mmol, 6 mol-%), CuI (137 mg, 0.7 mmol, 15 mol-%) und dppf (172 mg, 0.3 mmol, 6.5 mol-%) vorgelegt. Nach Zugabe von 5 ml THF rührte die Lösung für ca. 20 min, bevor NEt_3 (120 ml), Dimethyl-2,2-di(prop-ynyl)malonat (2.0 g, 1.4 mmol) sowie 1-Iod-2-methoxynaphthalin (1.36 g, 4.8 mmol, **50**) hinzugegeben wurden. Die Reaktionsmischung rührte für 24 h bei 25 °C. Das Quenchen mit ges. NH_4Cl -Lsg., die Extraktion mit CH_2Cl_2 (3x), das Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. $NaCl$ -Lsg., sowie das Trocknen über Na_2SO_4 ergaben nach Entfernung des Lösungsmittels das Rohprodukt. Diese wurde mittels automatisierter Flashchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6/1 v/v) aufgereinigt und das Produkt **74** konnte mit einer Ausbeute von 43 % (752 mg) isoliert werden.

Smp.: 93 - 95 °C



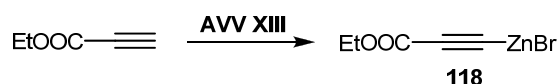
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.8 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.11 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.00 (tr, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.4, 159.2, 134.7, 129.9, 128.5, 128.1, 127.3, 125.2, 124.1, 112.8, 106.2, 93.3, 78.7, 78.1, 71.8, 60.4, 56.6, 53.2, 24.5, 23.1 ppm. MS (70 eV; EI), m/z (%): 364 (100) $[M^+]$, 332 (15), 325 (34), 305 (77), 293 (47), 289 (17), 273 (60), 245 (77), 231 (17), 220 (24), 215 (26), 205 (13), 202 (27), 195 (71), 165 (36), 163 (13), 152 (44), 69 (14), 57 (10) HRMS (ESI-TOF) $C_{22}H_{21}O_5$ ber. 365.1384, gef. 365.1387. Anal. ber. für $C_{22}H_{20}O_5$ (364.13): C 72.51, H 5.53. Gef.: C 70.56, H 5.85.

7.6 HCl-Addition an eine Alkin-Dreifachbindung

7.6.1 Allgemeine Versuchsbeschreibungen

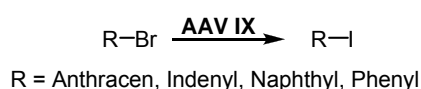
7.6.1.1 Herstellung der Lösung der zinkorganischen Verbindung

(Allgemeine Versuchsvorschrift VIII)

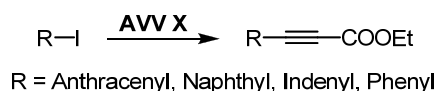


In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurden Diisopropylamin (5.7 ml, 40.5 mmol) und 30 ml THF vorgelegt, bei 0 °C *n*-BuLi (25.3 ml, 40.5 mmol) zugeben und 30 min gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von Ethylpropiolat (4.1 ml, 40.5 mmol) in 10 ml THF bei –78 °C rührte die Lösung für 1 h. Parallel dazu wurde ZnBr₂ (9.5 g, 42.2 mmol) in 30 ml THF gelöst, und dann bei –78 °C zum erhaltenen Reaktionsgemisch zugetropft. Nachdem für 1 h bei –78 °C gerührt wurde, ließ man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und für weitere 8 h gerühren. Hierbei verfärbte sich die Lösung von gelb zu dunkelbraun. Für die erhaltene Organozinklösung ergab sich anhand der Einwägen eine Konzentration von ca. 0.25 mmol/ml bei angenommener quantitativer Umsetzung. Die Lösung wurde im Kühlschrank aufbewahrt, trotzdem sanken die Ausbeuten in der Kreuzkupplungsreaktion bei einer späteren Verwendung signifikant.

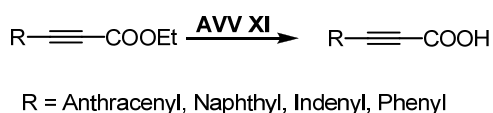
7.6.1.2 Allgemeine Versuchsvorschrift IX (Halogen austausch)^[79]



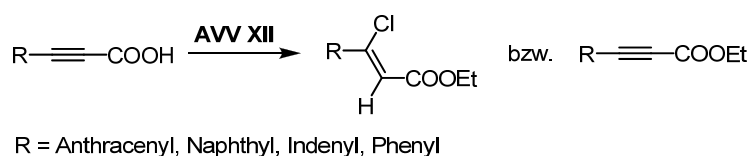
In einen sekurierten Schlenkkolben wurden das jeweilige Bromid (1.0 mmol, wenn es bei Raumtemperatur ein Feststoff ist), CuI (5.0 mol-%), *cis/trans*-Cyclohexandiamin (10 mol-%) und Natriumiodid (2.0 mmol) eingewogen und in 20 ml Dioxan gelöst (die Zugabe des Bromids, (wenn es bei 25 °C als Flüssigkeit vorliegt), erfolgte, nachdem es über Molsieb getrocknet war. Das Reaktionsgemisch wurde bei 110 °C für 12 - 24 h gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung folgte das Quenchen mit ges. NH₄Cl-Lösung und die Extraktion mit CH₂Cl₂. Die zusammengegebenen organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte nach der Entfernung aller flüchtigen Bestandteile.

7.6.1.3 Allgemeine Versuchsvorschrift X (Negishi-Kreuzkupplung)

Das jeweilige Halogenid (10.0 mmol), Pd₂dba₃·CHCl₃ (263 mg, 0.3 mmol), dppf (282 mg, 0.5 mmol, 5 mol-%), THF (75 ml) und die Organozinklösung (**118**, 14 mmol, 1.4 Äq.) wurden für 24 - 48 h bei 50 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung erfolgte das Quenchen mit ges. NH₄Cl-Lösung und eine Extraktion mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdestillieren aller flüchtigen Bestandteile erfolgte die Aufreinigung über Kieselgel. Dies führte in den meisten Fällen zu einem öligen Produkt.

7.6.1.4 Allgemeine Versuchsvorschrift XI (Hydrolyse)^[113]

Die hergestellten Ester (5.0 mmol) wurden für die Hydrolyse in einem Gemisch aus 5 ml Methanol und wässriger KOH-Lösung (320 mg, 8.0 mmol KOH gelöst in 5 ml Wasser) für 12 h bei 25 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequenched, mit HCl (0.5 M Lösung) angesäuert und im Anschluss einige Male mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit ges. NaCl-Lsg. und Wasser gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile abdestilliert wurden, erfolgte das Trocknen des isolierten Produktes (zumeist ein Feststoff) am Hochvakuum.

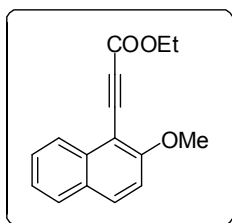
7.6.1.5 Allgemeine Versuchsvorschrift XII (Veresterung)

Die hergestellten Säuren (1.3 mmol) wurden mit einem Überschuss an Thionylchlorid (2.0 mmol) für 8 h bei 25 °C gerührt. Das Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids im Hochvakuum und das Lösen des erhaltenen Rückstandes in CH₂Cl₂ erfolgten nacheinander. Das 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) (191 mg, 1.6 mmol) wurde in einem zweiten sekurierten Schlenkkolben eingewogen und in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und mit Ethanol (0.1 ml,

1.4 mmol) bzw. Propargylalkohol (0.1 ml, 1.4 mmol) versetzt. Bei 0 °C erfolgte das Vereinigen der beiden Lösungen. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wurde die Reaktionslösung auf 25 °C erwärmt und weitere 8 h gerührt. Das Quenchen der Reaktion mit Wasser, Ansäuern mit HCl (0.5M) und Extrahieren mit CH₂Cl₂ ergaben die vereinigten organischen Phasen, welche mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und von die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt wurden. Die abschließende Aufreinigung über Kieselgel ergab das jeweilige Produkt bzw. Produktgemisch.

7.6.2 Synthesen der Propiolate

7.6.2.1 Ethyl 3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-propiolat (101)

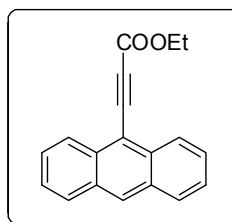


Die Verbindung **101** wurde nach **AVV X** hergestellt, wobei die Reaktion zwischen 1-Iod-2-methoxynaphthalin (**50**, 5.7 g, 19.6 mmol) und der Lösung von **AVV VIII** (**118**, 94 ml, 23.5 mmol) zu 91 % Ausbeute (4.5 g) des Produktes führten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit bereits publizierten Daten überein.^[114]

7.6.2.2 Ethyl-3-(anthracen-1-yl)-propiolat (105)

Bei der Reaktion von **104** (1.4 g, 5.5 mmol) mit der Lösung von **AVV VIII** (**118**, 30.8 ml, 7.7 mmol) nach der Anwendung von **AVV X** erhält man die Verbindung **105** mit 23 % (340 mg) Ausbeute.

Smp.: 81 - 83 °C

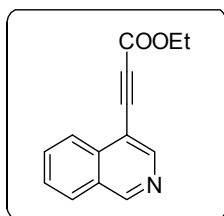


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 6.6, 1.1 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.6, 134.3, 131.0, 130.9, 129.0, 127.9, 126.3, 126.1, 113.0, 91.7, 83.5, 62.3, 14.5 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 274 (52) [M⁺], 229 (17), 202 (100), 100 (10). HRMS (pos. ESI): *m/z* ber. für C₁₉H₁₅O₂ (M + H): 275.1067, gef.: 275.1063.

7.6.2.3 Ethyl-3-(isochinolin-4-yl)-propiolat (103)

Bei der Reaktion der Mischung von **102/109** mit 306 mg (1.2 mmol) von **109** und der Lösung der zinkorganischen Verbindung **118** (AVV VIII, 6.7 ml, 1.7 mmol) nach der AVV X wurden 264 mg der Verbindung **103** (98 %) erhalten.

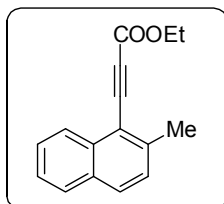
Smp.: 51 - 52 °C



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 153.8, 148.7, 132.0, 128.5, 128.2, 124.8, 112.6, 81.3, 87.4, 62.4, 14.2 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 225 (36) [M^+], 180 (60), 153 (100), 125 (18). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [M^+]: 225.0784, gef.: 225.0784.

7.6.2.4 Ethyl 3-(2-methylnaphthalin-1-yl)-propiolat (101)

Bei der Reaktion der Mischung von **100/110** mit einem Anteil von 790 mg (2.9 mmol) an **110** und der Lösung der zinkorganischen Verbindung **118** (AVV VIII, 16.5 ml, 4.1 mmol) ergaben sich nach der AVV X 583 mg der Verbindung **101** (83 %-iger Ausbeute).

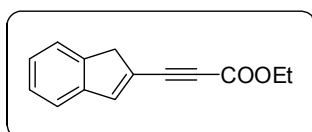


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.30 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.5, 142.8, 130.7, 128.8, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.1, 125.6, 115.9, 89.8, 83.5, 62.3, 21.5, 14.3 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 238 (43) [M^+], 193 (37), 166 (100); 139 (10). HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [M^+]: 238.0989, gef.: 238.0989.

7.6.2.5 Ethyl 3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-propiolat (107)

Nach der AVV X wurde **111** (2.6 g, 10.7 mmol) mit der Lösung der zinkorganischen Verbindung **118** (AVV VIII, 60.0 ml, 15 mmol) erhitzt und die Verbindung **107** mit einer Ausbeute von 18 % (420 mg) erhalten.

Smp.: 50 - 52 °C

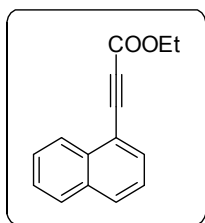


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 - 7.743 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$

(75 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 143.8, 143.6, 143.0, 127.3, 127.2, 123.9, 123.5, 122.5, 85.1, 83.6, 62.2, 42.3, 14.2 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 212 (20) $[\text{M}^+]$, 167 (17), 140 (100). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}^+]$: 212.0832, gef.: 212.0827.

7.6.2.6 Ethyl-3-naphthalin-1-yl-propiolat (**112**)

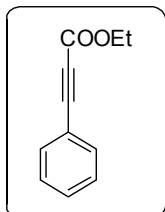
Die Darstellung der Verbindung **112** ergab 1.2 g des Produktes (77 %) bei Anwendung der **AVV X** und Umsetzung von 1-Iodnaphthalin (**113**, 1.7 g, 6.7 mmol) mit der Lösung von **AVV VIII** (**118**, 30.2 ml, 9.4 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 7.3, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.3, 133.8, 133.2, 133.0, 131.4, 128.5, 127.7, 127.0, 125.8, 125.2, 117.3, 85.5, 85.4, 62.3, 14.3 ppm. MS (GC-MS), m/z (%): 224 (57) $[\text{M}^+]$, 179 (65), 152 (100), 139 (10). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}^+]$: 224.0832, gef.: 224.0828.

7.6.2.7 Ethyl 3-phenylpropiolat (**116**)

Die Darstellung der Verbindung **116** erfolgte mit einer Ausbeute von 70 % (1.1 g) bei Anwendung der **AVV X** und Umsetzung von 1-Iodbenzen (**114**, 1.0 ml, 8.6 mmol) mit der

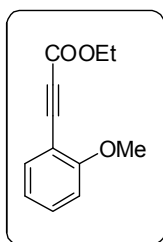


Lösung von **AVV VIII** (**118**, 48.2 ml, 12.0 mmol). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 137.6, 133.1, 130.8, 130.3, 128.8, 119.8, 86.2, 80.9, 62.1, 14.3 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 174 (12) $[\text{M}^+]$, 129 (100), 102 (84), 75 (23). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (M^+): 174.0675, gef.: 174.0675. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den bereits publizierten Daten überein.^[115]

7.6.2.8 Ethyl-3-(2-methoxyphenyl)-propiolat (**117**)^[116]

Durch eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen 1-Iod-2-methoxybenzen (**115**, 6.2 ml, 45.0 mmol) und der Lösung von **AVV VIII** (**118**, 252 ml, 63.0 mmol), angelehnt an **AVV X**, wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung über Kieselgel der Ester **117** in einer Ausbeute von 72 % (6.59 g) erhalten.

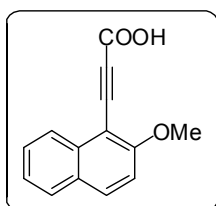
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H),



3.81 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2, 161.5, 134.8, 132.3, 120.5, 110.7, 108.7, 84.6, 83.1, 61.9, 55.7, 14.0$ ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 204 (30) [M^+], 159 (25), 132 (100), 115 (17), 103 (12), 88 (14), 77 (23). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M^+]: 204.0781, gef.: 204.0782.

7.6.3 Synthesen der Säuren

7.6.3.1 3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propionsäure (87)

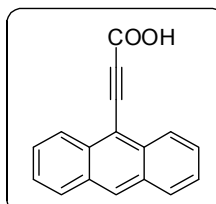


Die Verbindung **87** wurde mit einer Ausbeute von 81 % (4.9 g) ausgehend vom Ester **101** (6.9 g, 27.0 mmol), durch die Anwendung der AVV **XI**, erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den bereits publizierten Daten überein.^[112]

7.6.3.2 3-(Anthracen-9-yl)-propionsäure (98)

Die Säure **98** wurde nach der AVV **XI** aus Ethyl-3-(anthracen-9-yl)-propiolat (**105**, 275 mg; 1.0 mmol) mit einer Ausbeute von 48 % (120 mg, 0.5 mmol) hergestellt.

Smp.: 240 °C (Zersetzung)

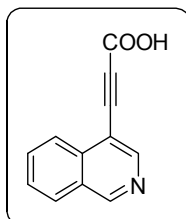


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.54$ (d, $J = 7.0$, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.9, 134.3, 134.2, 131.4, 130.9, 129.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.6, 127.3, 126.2, 125.7, 114.1, 91.5, 84.1$ ppm.

7.6.3.3 3-(Isochinolin-4-yl)-propionsäure (97)

Nach der Hydrolyse der Verbindung **103** (100 mg, 0.4 mmol) und unter den Bedingungen der AVV **XI** konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 23 % (21.0 mg, 0.1 mmol) isoliert werden.

Smp.: 155 - 156 °C

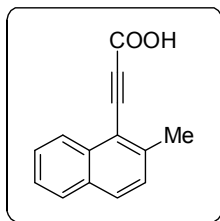


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.16$ (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.96 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.8, 144.7, 134.8, 131.7, 129.8, 128.3, 128.0, 125.9, 119.7,$

91.5, 84.1 ppm.

7.6.3.4 3-(2-Methylnaphthalin-1-yl)-propionsäure (96)

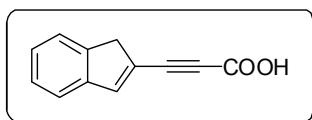
Die Verbindung **96** wurde nach der **AVV XI** aus **101** (70.0 mg, 0.3 mmol) mit einer Ausbeute von 49 % (30 mg) hergestellt.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (d, J = 7.0, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 2.61 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.9, 134.3, 134.2, 131.4, 130.9, 129.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.6, 127.3, 126.2, 125.7, 114.1, 91.5, 84.1 ppm.

7.6.3.5 3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-propionsäure (99)

Die Hydrolyse des Esters **107** (50.0 mg, 0.2 mmol) erfolgte nach der **AVV XI** und lieferte die Verbindung **99** mit 66 %-iger Ausbeute (31.0 mg).

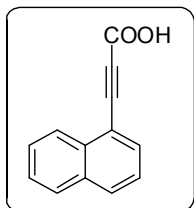


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.68 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.3, 144.8, 141.7, 129.6, 127.5, 127.2, 123.9, 123.5, 122.6, 94.1, 84.4, 42.3 ppm.

7.6.3.6 3-Naphthalin-1-yl-propionsäure (95)

Die 3-Naphthalin-1-yl-propionsäure (**95**) wurde nach **AVV XI** von der Ausgangsverbindung **112** (1.0 g, 4.5 mmol) in einer Ausbeute von 74 % (650 mg) isoliert.

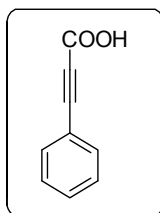
Smp.: 114 - 115 °C



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.1, 133.9, 133.8, 133.2, 132.1, 128.7, 128.0, 127.2, 125.8, 125.3, 116.9, 87.4, 84.8 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 196 (75) [M^+], 179 (26), 152 (100), 126 (19), 76 (54), 63 (26), 44 (37). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2$ [M^+]: 196.0519, gef.: 196.0519. Die erhaltenen Daten stimmen mit literaturbekannten überein und ergänzen diese.^[117]

7.6.3.7 3-Phenylpropionsäure (93)

Die Verbindung **93** wurde nach der Anwendung der **AVV XI** mit 53 % (445 mg) ausgehend von Verbindung **116** (1.0 g, 5.7 mmol) dargestellt.

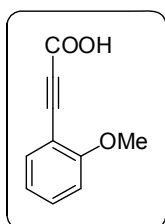


Smp.: 115 - 116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.51 (s, 1H, OH), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.6, 133.4, 131.3, 128.9, 119.2, 89.2, 80.3 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 146 (61) [M^+], 129 (53), 118 (33), 102 (100), 89 (11), 76 (29), 63 (12), 51 (14), 44 (13). HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]: 147.0441, gef.: 147.0438. Die erhaltenen Daten stimmen mit den bereits literaturbekannten überein.^[118]

7.6.3.8 3-(2-Methoxyphenyl)-propionsäure (94)

Die 3-(2-Methoxyphenyl)-propionsäure (**94**) wurde nach Anwendung der **AVV XI** auf Verbindung **117** (6.6 g, 32.3 mmol) mit einer Ausbeute von 34 % (3.2 g) isoliert.

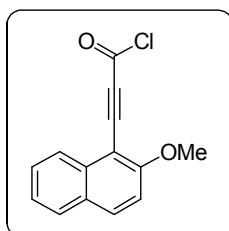


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.8, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.0, 158.0, 135.4, 133.1, 120.7, 111.0, 108.5, 86.4, 84.1, 56.0 ppm. MS (ESI, 70 eV), m/z (%): 199 (6) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 177 (3) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 102 (8). HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3$ [M^+]: 177.0546, gef.: 177.0545. Die erhaltenen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein und ergänzen diese.^[114]

7.6.4 Synthesen von Zwischenstufen zur mechanistischen Aufklärung

7.6.4.1 3-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-propionsäurechlorid (88)

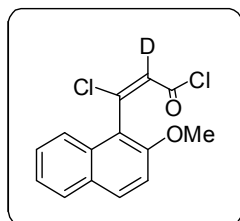
In Anlehnung an eine Publikation^[119] wurde die Verbindung **88** ausgehend von der Säure **87** nach dem ersten Teil der **AVV XII** dargestellt. Bei dieser Reaktion erfolgte keine Ausbeutebestimmung, sondern es wurde nur ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu Vergleichszwecken gemessen.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.

7.6.4.2 d_1 -3-Chlor-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-acryloylchlorid (**128**)

Für das Deuterungsexperiment wurde Verbindung **87** (90 mg, 0.4 mmol) mit 1 ml D₂O für 24 h bei 80 °C gerührt. Danach folgte das Entfernen des Lösungsmittels und diese Prozedur



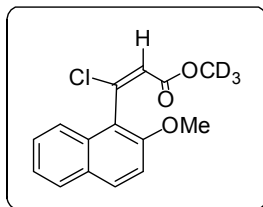
wurde anschließend noch zweimal wiederholt. Die deuterierte Säure wurde mit einem Überschuss an Thionylchlorid versetzt und nach 8 h Rühren bei 25 °C dieses am Hochvakuum entfernt. Die ²D- und ¹H-NMR-Analyse von dem getrockneten Rückstandes in trockenem CDCl₃ zeigte, dass Deuterium in der Doppelbindung des Produktes enthalten ist.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 0.3H), 3.97 (s, 3H) ppm.

7.6.4.3 d_3 -3-Methyl 3-chlor-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-acrylat (**129**)

Die Verbindung **129** wurde nach der **AVV XII** hergestellt, jedoch unter Zugabe von CD₃OD (0.4 ml, 9.3 mmol) anstelle von Ethanol. Es konnten 135 mg (54 %) von **129** als ein leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.

Smp.: 93 - 94 °C

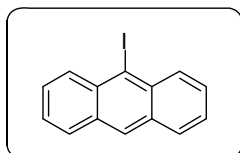


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.7, 153.2, 146.5, 131.5, 130.9, 128.8, 128.4, 127.5, 124.1, 123.7, 123.5, 120.1, 113.1, 56.8 ppm. Das ¹³C-NMR-Signal für die CD₃-Gruppe konnte nicht detektiert werden. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 279 (79) [M⁺], 244 (74), 216 (42), 209 (96), 202 (23), 182 (43), 168 (12), 152 (21), 139 (100). HRMS (pos. ESI): *m/z* ber. für C₁₅H₁₁D₃ClO₃ [M + H]: 280.0814, gef.: 280.0819.

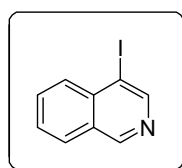
7.6.5 Synthese der Iodverbindungen

7.6.5.1 9-Iodanthracen (**108**)

Die Anwendung der **AVV IX** auf das 9-Bromanthracen (**104**, 3.0 g, 11.7 mmol) lieferte 2.7 g einer Mischung der Verbindungen **104** und **108**, und die Ausbeute von **108** wurde auf 22 % (775 mg) bestimmt. Eine säulenchromatographische Trennung ist nicht gelungen. Die Daten des Produktes stehen im Einklang mit den bereits publizierten ^1H -NMR-Daten.^[120]



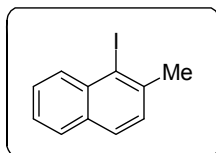
7.6.5.2 4-Iodisochinolin (**109**)



Eine Anwendung der **AVV IX** auf das 4-Bromisochinolin (**102**, 1.5 g, 7.2 mmol) lieferte 1.8 g einer Mischung von den Verbindungen **102** und **109** mit 92 % (1.7 g). Eine versuchte säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel führte zu keiner erfolgreichen Trennung des Edukt/Produktgemisches. Die NMR-Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein.^[121]

7.6.5.3 1-Iod-2-methylnaphthalin (**110**)

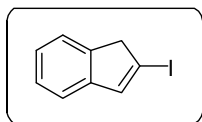
Die Durchführung der **AVV IX** mit 1-Brom-2-methylnaphthalin (**100**, 4.06 mg, 13.6 mmol) als Startmaterial lieferte 3.4 g einer Mischung der Verbindungen **100** und **110** mit einer Ausbeute von 78 % (2.8 g) für **110**. Eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel führte zu keiner erfolgreichen Trennung des Edukt/Produktgemisches. Die NMR-Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[122]



7.6.5.4 2-Iod-1*H*-inden (**111**)

Die Anwendung der **AVV IX** auf das 2-Brom-1*H*-inden (**106**, 4.1 g, 33.8 mmol), lieferte 3.7 g (98 %) der reinen Verbindung **111**.

Smp.: 33 - 34 °C



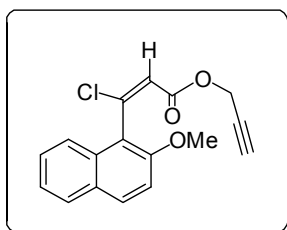
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 3.65 (bs, 2H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.9, 144.8, 141.2, 126.4, 124.6, 122.8, 119.6, 94.6, 49.0 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 242 (28) [M^+], 115 (100). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_7\text{I}$ [M^+]: 241.9587, gef.: 241.9590. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_7\text{I}$ (242.06): C 44.66, H 2.91. Gef.: C 44.72, H 2.95.

7.6.6 Synthese der Acrylate/Propiolate

7.6.6.1 (*E*)-Prop-2-ynyl-3-chlor-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-acrylat (**90**)

Nach der **AVV XII** wurde Verbindung **88** (1.1 g, 4.9 mmol) zur Reaktion gebracht und das Produkt **90** in 57 % Ausbeute (826 mg) als kristalliner Feststoff, durch Kristallisation aus dem Lösungsmittelgemisch *n*-Hexan/Ethylacetat, erhalten. Die röntgenkristallographische Untersuchung erfolgte anschließend.

Smp.: 76 - 77 °C

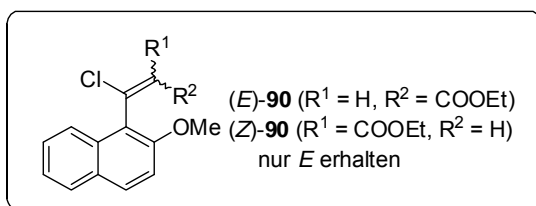


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.34 (t, J = 2.5 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 162.3, 153.3, 147.8, 131.7, 130.9, 128.8, 128.4, 127.6, 124.1, 123.6, 123.0, 119.9, 113.1, 77.4, 74.9, 56.8, 51.9 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 300 (72) [M^+], 265 (24), 245 (14), 221 (10), 217 (44), 209 (15), 202 (42), 182 (82), 152 (23), 139 (100). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ [M^+]: 300.0548; gef.: 300.0548. Anal. Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ (300.06): C 67.89, H 4.36. Gef.: C 68.14, H 4.57.

7.6.6.2 Ethyl-3-chlor-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-acrylat (**90**)

Die Anwendung der **AVV XII**, ausgehend von **87** (200 mg, 0.9 mmol) ergaben mit Ausbeute von 66 % das Produkt (*E*)-**90** (170 mg). Erstaunlicherweise wurde selektiv nur das (*E*)-Isomer



erhalten.

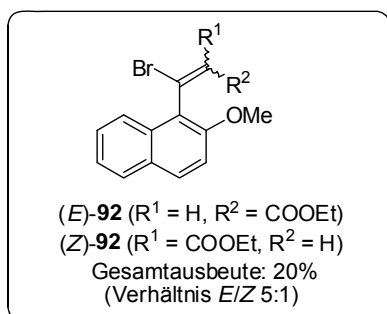
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 6.8,

1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (s, 0.04H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 163.4, 153.2, 146.0, 131.4, 128.3, 127.5, 124.3, 124.0, 123.5, 113.1, 60.4, 56.9, 13.8 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 290 (71) [M^+], 255 (37), 245 (18), 231 (12), 227 (11), 217 (37), 209 (28), 202 (27), 183 (65), 168 (12), 152 (26), 139 (100). HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]: 313.0602, gef.: 313.0606.

7.6.6.3 Ethyl-3-brom-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-acrylat (**92**)

Die Säure **87** (0.2 mg, 0.9 mmol) wurde in CH₂Cl₂ gelöst und auf –78 °C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Thionylbromid (68.0 µl, 0.9 mmol) mit einer Spritze. Das Kühlbad wurde daraufhin entfernt und die Lösung auf 25 °C erwärmt, wobei sich ein Niederschlag im Kolben bildete. Nachdem das überschüssige Thionylbromid abgezogen wurde, konnte der zweite Teil der beschriebenen Reaktionsbedingungen der **AVV XII** durchgeführt werden. Das gewünschte Produkt wurde in 20 % Ausbeute (60.0 mg) isoliert. Das Verhältnis der Isomere (*E*)-**92**/(*Z*)-**92** ergab, bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektrum, *E* = 5:1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1.4H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 2.4H), 7.82



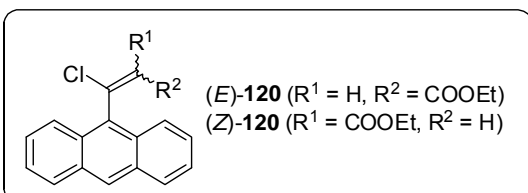
(ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1.4H), 7.36 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1.4H), 7.29 (s, 1.4H), 7.26 (s, 1.4H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (s, 0.2H) 3.984 (s, 3H), 3.974 (s, 0.6H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2.4H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) 0.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.6H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.4, 152.7, 136.9, 131.3, 130.7, 128.8, 128.3, 127.6, 127.4, 125.4, 124.2, 124.1, 123.6, 60.5, 56.9, 13.7 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 336 (40)

[M⁺], 334 (40), 255 (64), 227 (64), 211 (34), 182 (45), 168 (11), 152 (23); 139 (100). HRMS (pos. ESI): *m/z* ber. für C₁₆H₁₆BrO₃ [M⁺]: 335.0277, gef.: 335.0275.

7.6.6.4 Ethyl-3-(anthracen-9-yl)-propiolat (**105**) / Ethyl-3-(anthracen-9-yl)-3-chloracrylat (**120**)

Die **AVV XII** wurde angewendet, um ausgehend von **98** (20.0 mg, 0.1 mmol) die Produkte **105**/(*E*)-**120**/(*Z*)-**120** (10 mg) zu erhalten. In einem ¹H-NMR Spektrum wurden zwei signifikante Signale bei 6.93 und 6.44 ppm identifiziert, welche den Vinyl Wasserstoffatome zugeordnet werden können. Das Verhältnis dieser zwei Signale ist 33:1 (*E/Z*). Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte aus dem ¹H-NMR-Spektrum (10 %/**105**, 61 %/**120**).



105: MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 274 (43) [M⁺], 229 (14), 202 (100), 100 (11).

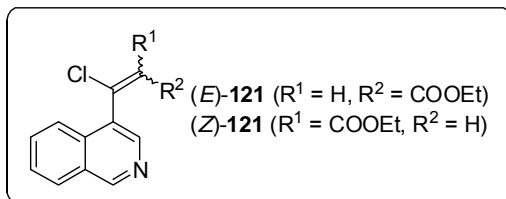
105: HRMS (pos. ESI): *m/z* ber. für C₁₉H₁₅O₂ [M + H]: 275.1067, gef.: 275.1063.

120: MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 310 (30) [M⁺], 275 (18), 236 (14), 202 (100).

120: HRMS (EI): *m/z* ber. für C₁₉H₁₅ClO₂ [M⁺]: 310.0755, gef.: 310.0751.

7.6.6.5 Ethyl-3-(isochinolin-4-yl)-propiolat (**103**) / Ethyl-3-chlor-3-(isochinolin-4-yl)-acrylat (**121**)

Nach der **AVV XII** erfolgte die Synthese von **103**/(*E*)-**121**/(*Z*)-**121** (16.0 mg) aus **97** (20.0 mg, 0.1 mmol). Im ^1H -NMR-Spektrum wurden zwei signifikante Signale bei 6.91 und 6.76 ppm identifiziert, welche den Vinyl-Wasserstoffatomen zugeordnet werden können. Das Verhältnis dieser zwei Signale beträgt $\approx 2:1$ (*E/Z*). Die Ausbeuten wurden aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmt (38 %/**103**, 29 %/**121**).



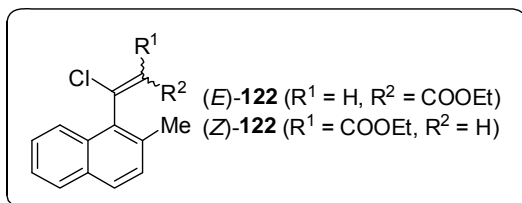
103: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 225 (28) [M^+], 180 (51), 153 (100), 125 (16).

103: HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ [M^+]: 225.0784, gef.: 225.0784.

121: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 261 (53) [M^+], 226 (15), 198 (22), 188 (100), 180 (22), 161 (19), 153 (57), 126 (51), 76 (11).

7.6.6.6 Ethyl-3-(2-methylnaphthalin-1-yl)-propiolat (**101**) / Ethyl-3-chlor-3-(2-methylnaphthalin-1-yl)-acrylat (**122**)

Die **AVV XII** wurde bei der Darstellung von **101**/(*E*)-**122**/(*Z*)-**122** (9.0 mg) aus **96** (10.0 mg, 0.1 mmol) angewendet. Im ^1H -NMR-Spektrum wurden zwei signifikante Signale bei 6.80 und 6.41 ppm identifiziert, welche den Vinyl-Wasserstoffatomen zugeordnet werden können. Das Verhältnis dieser zwei Signale beträgt $\approx 2:1$ (*E/Z*). Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte ausgehend vom ^1H -NMR-Spektrum (65 %/**101**, 4 %/**122**).



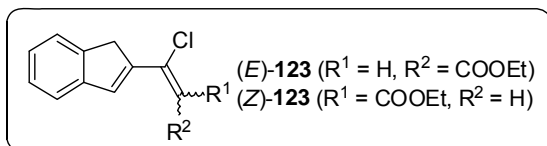
101: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 238 (42) [M^+], 193 (20), 166 (100).

101: HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [M^+]: 238.0989, gef.: 238.0989.

122: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 274 (30) [M^+], 239 (16), 229 (14), 201 (31); 165 (100).

7.6.6.7 Ethyl-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-propiolat (**107**) / Ethyl-3-chlor-3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-acrylat (**123**)

Nach der **AVV XII** wurde aus **99** (10.0 mg, 0.1 mmol) **107**/(*E*)-**123**/(*Z*)-**123** (9 mg) dargestellt. Die Bestimmung der Ausbeuten erfolgte per ^1H -NMR-Spektrum (14 %/**107**, 55 %/**123**). Im ^1H -NMR-Spektrum wurden zwei signifikante Signale bei 6.90 und 6.33 ppm für Vinyl-Position zur Identifizierung herangezogen. Das Verhältnis dieser Signale war 2:1 (*E/Z*).



107: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 212 (20) [M^+], 167 (17), 140 (100).

107: HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ [M^+]:

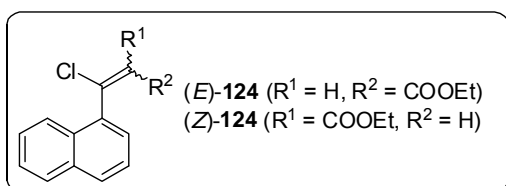
212.0832, gef.: 212.0827.

123: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 248 (36) [M^+], 202 (100), 184 (13), 168 (14), 139 (87), 115 (12), 69 (10).

123: HRMS (EI) für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$: ber. 248.0599, gef. 248.0604.

7.6.6.8 Ethyl-3-phenylpropiolat (**112**) / Ethyl-3-chlor-3-phenylacrylat (**124**)

Es wurde nach der **AVV XII** gearbeitet, um ausgehend von **95** (101 mg, 0.7 mmol) ein Produktgemisch mit von **112**/(*E*)-**124**/(*Z*)-**124** (40 mg) zu erhalten. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte aus dem ^1H -NMR-Spektrum, zusätzlich wurde nur eine Resonanz bei 6.54 ppm identifiziert, welche auf ein Vinyl-Wasserstoffatom hindeutet. Die Ausbeuten der einzelnen Bestandteile wurden anhand des ^1H -NMR-Spektrums bestimmt (77 %/**112**, 2 %/**124**).



112: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 174 (13) [M^+], 129 (100), 102 (77), 75 (20).

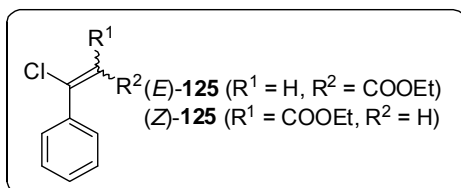
112: HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2$ [$M + \text{H}$]: 175.0754, gef.: 175.0755.

124: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 210 (30) [M^+], 181 (18), 165 (100), 138 (24), 102 (50).

124: HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ [M^+]: 210.0442, gef.: 210.0441.

7.6.6.9 Ethyl-3-(2-methoxyphenyl)-propiolat (**116**) / Ethyl-3-chlor-3-(2-methoxyphenyl)-acrylat (**125**)

Die Darstellung von **125E/125Z** wurde nach der **AVV XII** ausgehend von **93** (140 mg, 0.7 mmol) durchgeführt und ergab 140 mg des Produktgemisches (**116**/(*E*)-**125**/(*Z*)-**125**). Die Bestimmung der Ausbeute (31 %/**116**, 4 %/**125**) erfolgte ausgehend vom ^1H -NMR-Spektrum, dabei wurden zwei signifikante Signale bei 6.49 und 6.42 ppm identifiziert, welche auf die Vinyl-Wasserstoffatome zurückzuführen sind. Das Verhältnis dieser zwei Signale ist $\approx 3:1$ (*E/Z*).



116: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 204 (34) [M^+], 159 (28), 132 (100), 115 (17), 103 (10), 88 (11), 77 (20).

116: HRMS (pos. ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ [$M + \text{H}$]: 205.0859, gef.: 205.0862.

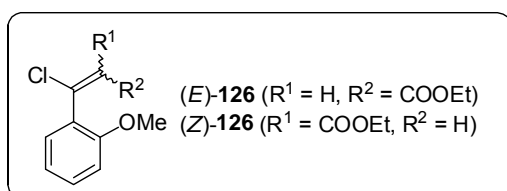
125: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 240 (29) [M^+], 209 (92), 195 (59), 181 (100), 152 (24), 131 (63), 103 (16), 89 (32), 77 (11), 63 (16).

125: HRMS (pos. ESI): m/z ber. für $C_{12}H_{14}ClO_3$ [$M + H$]: 241.0626, gef.: 241.0628.

7.6.6.10 Ethyl-3-(naphthalin-1-yl)-propiolat (**117**) / Ethyl-3-chlor-3-(naphthalin-1-yl)-acrylat (**126**)

Nach der **AVV XII** wurden 100 mg **94** (0.5 mmol) zur Reaktion gebracht, wobei sich 90 mg des öligen Produktes (**117**/(*E*)-**126**/(*Z*)-**126**) ergaben.

In einem 1H -NMR-Spektrum wurden zwei signifikante Signale bei 6.63 und 6.39 ppm identifiziert, welche auf die Vinyl-Wasserstoffatome zurückzuführen sind. Das Verhältnis dieser zwei Signale betrug 1:1 (*E*/*Z*). Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte ausgehend vom 1H -NMR-Spektrum (78 %/**117**, 13 %/**126**).



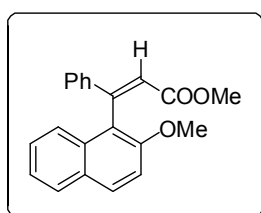
117: HRMS (EI): m/z ber. für $C_{15}H_{12}O_2$ [M^+]: 224.0832, gef.: 224.0828.

117: HRMS (pos. ESI): m/z ber. $C_{15}H_{13}O_2$ [$M + H$]: 225.0910, gef.: 225.0915.

126: MS (EI, 70 eV), m/z (%): 260 (30) [M^+], 224 (13), 215 (23), 187 (42), 179 (18), 152 (100), 75 (12), 44 (12), 32 (15).

7.6.6.11 Methyl-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-3-phenylacrylat (**130**)^[123]

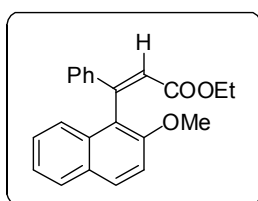
Zu den Feststoffen Kaliumphenyltrifluoroborat (32.0 mg, 0.2 mmol), Vinylchlorid **90** (50.0 mg, 0.2 mmol), K_2CO_3 (71 mg, 0.5 mmol) und $Pd(OAc)_2$ (0.2 mg, 0.1 mmol) wurden 20 ml Methanol als Lösungsmittel zugegeben. Nach Rühren der Lösung für 4 h bei 100 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequenched. Daraufhin erfolgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten organischen Phasen sind mit 0.5 M HCl, ges. Natriumchloridlösung im Anschluss gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet worden. Das Rohprodukt wurde mit Kieselgel aufgenommen und säulenchromatographisch mit dem Eluenten *n*-Hexan gereinigt. Die Verbindung **130** konnte mit 15 % Ausbeute (8.0 mg) erhalten werden.



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 4H), 7.39 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (s, 2H) ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 318 (49) [M^+], 287 (10), 259 (100), 243 (25), 226 (15), 215 (29), 107 (10). HRMS (EI): m/z ber. für $C_{21}H_{18}O_3$ [M^+]: 318.1251, gef.: 318.1257.

7.6.6.12 Ethyl-3-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-3-phenyl-acrylat (131**)^[124]**

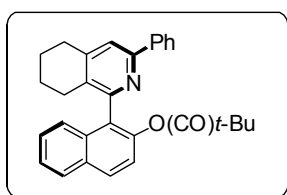
Eine Mischung aus Vinylchlorid **90** (40.0 mg, 0.1 mmol), Phenylboronsäure (21.0 mg, 0.2 mmol) und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.5 mg, 7.0 μmol) in Toluol (4.0 ml), Kaliumcarbonatlösung (18 mg, 0.1 mmol, in 2 ml Wasser) und 1 ml Ethanol wurde für 4 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung erfolgte die Zugabe von 5 ml Wasser und das Abtrennen der organischen Phase. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat bei reduziertem Druck zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt ergab nach Reinigung über eine Kieselgelsäule mit dem Eluenten *n*-Hexan/Ethylacetat (10/1 v/v) das Produkt **131** mit 49 % Ausbeute (21.0 mg).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 8.7, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 332 (36) [M^+], 277 (50), 259 (100), 244 (28), 215 (30), 199 (17), 183 (16), 32 (12). HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [M^+]: 332.1407, gef.: 332.1411.

7.7 Synthese von [2+2+2]-Cycloadditionsprodukten**7.7.1 Cycloadditionen von **132** mit anderen Nitrilen****7.7.1.1 (*aR*)-1-(3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-isoquinolinylnaphthalin-2-yl)pivalat (**159**)**

Das Diin **40** (200 mg, 0.6 mmol) und Benzonitril (**135**, 120 μl , 1.2 mmol) reagierten unter den Bedingungen der **AVV IV** und ergaben sich nach der Aufreinigung über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v) eine isolierte Ausbeute von 11 % (30.0 mg) der Verbindung **159** als öliges Produkt. Der via HPLC-Analyse ermittelte Enantiomerenüberschuss betrug 52 % *ee*.

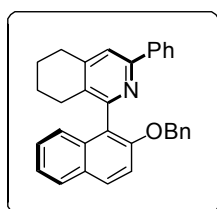


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 - 7.88 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 7H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = -17.4, 6.3, 6.3, 1H), 2.20 (ddd, J = -17.4, 6.3, 6.3, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 0.98 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.0, 154.3, 146.2, 135.9, 132.6, 132.1, 131.9, 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 127.2, 126.8,

125.7, 125.6 (2), 122.2, 120.5, 39.0, 29.9, 26.9, 25.7, 23.1, 22.6 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 435 (29) $[M]^+$, 350 (100), 322 (12). HRMS (pos. ESI) für $C_{30}H_{30}NO_2$: ber. 436.2271, gef. 436.2275. HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 0.3 ml/min, $T_1 = 10.0$ min, $T_2 = 11.1$ min.

7.7.1.2 (*aR*)-1-(2-Benzoyloxy-1-naphthyl)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (160)

Das Diin **42** (345 mg, 1.0 mmol) und Benzonitril (260 μ l, 2.0 mmol, **135**) reagierten nach **AVV IV**, wodurch man Verbindung **160** bei -20 °C mit einer isolierten Ausbeute von 9 % (42.0 mg) und bei $+3$ °C mit einer isolierten Ausbeute von 50 % (212 mg) erhielt. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (10/1 v/v). Der Enantiomerenüberschuss, ermittelt mit der HPLC-Analytik, betrug 22 % *ee* (Reaktion bei -20 °C) und 55 % *ee* (Reaktion bei 3 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06 - 8.02$ (m, 2H), 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 2.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54 (ddd, $J = -17.3, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = -17.3, 6.8, 6.1$ Hz, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8, 154.0, 153.3, 147.0, 140.2, 137.7, 133.3, 132.9, 132.2, 129.7, 129.6, 129.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.6, 127.1, 127.0, 126.6, 123.9, 120.2, 116.2, 71.8, 29.8, 25.7, 23.0, 22.5$ ppm. MS (70 eV), m/z (%): 440 (74) $[M-H]^+$, 424 (44), 350 (100), 334 (45), 322 (20), 91 (37). HRMS (ESI) für $C_{32}H_{28}NO$: ber. 442.2165, gef. 442.2171.

HPLC-Bedingungen: Reprosil 100, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 0.5 ml/min, $T_1 = 11.3$ min, $T_2 = 13.4$ min.

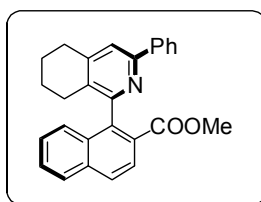
7.7.1.3 (*aR*)-Methyl 1-(3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-isochinolinyl)-2-naphthoat (161)

Das Diin **45** (581 mg, 2.0 mmol) und Benzonitril (**135**, 618 μ l, 6.0 mmol) reagierten unter den Bedingungen der **AVV IV**. Man erhielt die Verbindung **161** mit einer isolierten Ausbeute von 65 % (509 mg). Der Enantiomerenüberschuss, ermittelt durch HPLC-Analyse, ergab 87 % *ee*. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (10/1 v/v).

Smp.: $161 - 162$ °C

$[\alpha]_D^{25} = +57.4$ ($c = 0.7$, in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 3.70 (s,

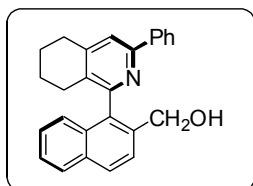


3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 17.3, 6.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = -17.3, 6.2$ Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 2H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 157.8, 153.9, 146.4, 141.5, 140.1, 135.4, 131.9, 131.0, 128.6, 128.3, 128.2 (2), 127.8, 127.2, 127.1, 127.0, 126.8, 126.1, 120.2, 52.2, 29.7, 26.0, 23.0, 22.5 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 393 (47) $[\text{M}^+]$, 360 (57), 334 (100). Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C 82.42, H 5.89, N 3.56. gef.: C 82.34, H 5.80, N 3.52.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Hexan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, $T_1 = 9.9$ min, $T_2 = 13.9$ min)

7.7.1.4 (*aR*)-1-(3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-isochinolinylnaphthalin-2-yl)methanol (162)

Das Diin **46** (207 mg, 0.8 mmol) und Benzonitril (**135**, 200 μl , 1.6 mmol) reagierten nach nach **AVV IV**, wodurch man Verbindung **162** mit einer isolierten Ausbeute von 20 % (59.0 mg) erhielt. Der Enantiomerenüberschuss betrug 35 % *ee*, ermittelt durch die HPLC-Analytik. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch Petrolether/Ethylacetat (4/1 v/v).

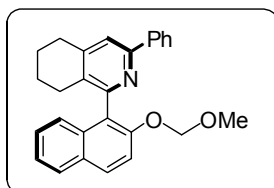


^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.89$ (m, 4H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.1, 6.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.35 (ddd, $J = -17.4, 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = -17.4, 5.8$ Hz, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 4H) ppm (Das Signal für OH wurde nicht detektiert). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.9, 153.9, 148.3, 138.9, 137.1, 137.0, 133.1, 131.8, 131.6, 128.9$ (3), 128.5, 127.7, 126.9, 126.7, 125.9, 125.6, 120.8, 64.4, 29.8, 26.2, 22.9, 22.4 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 365 (53) $[\text{M}^+]$, 355 (28), 346 (100), 334 (25), 281 (21), 221 (30), 147 (22), 73 (25). HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$: ber. 366.1852, gef.: 366.1856.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, $T_1 = 9.8$ min, $T_2 = 12.2$ min.

7.7.1.5 (*aR*)-1-(2-Methoxymethylnaphthalin-1-yl)3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (163)

Bei der Reaktion von Diin **49** (620 mg, 2.7 mmol) und Benzonitril (**135**, 0.6 ml, 5.0 mmol,) nach **AVV IV**, erhielt man Verbindung **163** mit einer isolierten Ausbeute von 58 % (483 mg). Der via HPLC-Analytik ermittelte Enantiomerenüberschuss betrug 77 % *ee*. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch Petrolether/Ethylacetat (4/1 v/v).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 6H), 5.15 (dd, J = -29.0, 6.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (dt, J = -17.1, 6.3 Hz, 2H), 2.21 (dt, J = -17.1, 5.9 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.8, 154.0, 151.8, 147.0, 140.0, 133.2, 132.0, 130.2, 129.6, 128.6, 128.1, 127.1, 126.6, 125.1, 124.2, 120.2, 117.5, 95.8, 56.2, 29.8, 23.0, 22.5 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 395 (61) [M^+], 380 (34), 364 (62), 350 (100), 334 (23), 322 (21). HRMS (ESI) für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: ber. 396.1958, gef.: 396.1965.

HPLC-Bedingungen: Lux-Cellulose 4, *n*-Heptan/Ethanol 97:3, 0.5 ml/min, T_1 = 8.3 min, T_2 = 9.1 min.

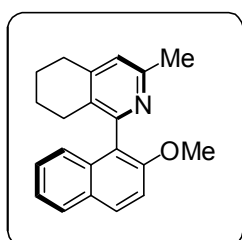
7.7.1.6 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (134)

Nach **AVV IV** wurden das Diin **132** (525 mg, 2.0 mmol) und Acetonitril (**133**, 314 μL , 6.0 mmol) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie ergaben sich 398 mg (66 %) eines hellen Feststoffes. Im Anschluss zur Aufarbeitung konnte ein Enantiomerenüberschuss von 90 % *ee* mittels HPLC bestimmt werden. Die Enantiomerenreinheit nach der Umkristallisation aus *n*-Hexan, bestimmt durch die HPLC-Analytik betrug >98 % *ee*.

Smp.: 160 - 161 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = +138.9$ (c = 0.1, Toluol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (dd, J = -17.3, 6.4 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = -17.3, 6.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.1, 154.4, 153.8, 146.6, 133.2, 130.0, 129.6, 129.3, 127.9, 126.5, 124.6, 123.6, 123.5, 122.7, 113.6, 56.6, 29.4, 25.3, 24.2, 23.0, 22.4 ppm. MS



(70 eV), m/z (%): 303 (74) $[M^+]$, 302 (100), 284 (57), 272 (38), 259 (24). Anal. Ber. für $C_{21}H_{21}NO$ (303.40): C 83.13, H 6.98, N 4.62. Gef.: C 83.05, H 7.14, N 4.50.

HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/Ethanol 99.95:0.05, 1.5 ml/min, $T_1 = 4.7$ min, $T_2 = 5.9$ min.

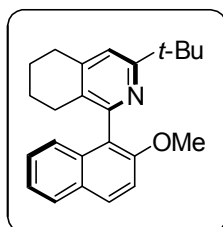
7.7.1.7 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-*tert*-butyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (138)

Die Darstellung des Biaryls **138** erfolgte nach **AVV IV**, wobei 525 mg von **132** (2.0 mmol) und *tert*-Butylnitril (**137**, 442 μ L, 4.0 mmol) umgesetzt wurden und nach Beendigung der Reaktion sowie Aufreinigung des Rohproduktes 547 mg (79 %) eines Feststoffes ergaben. Im Anschluss zur Aufarbeitung konnte ein Enantiomerenüberschuss von 91 % *ee* mittels HPLC bestimmt werden. Die Enantiomerenreinheit betrug nach der Umkristallisation aus *n*-Hexan >98 % *ee*.

Smp.: 106 - 107 °C

$[\alpha]_D^{25} = +205.2$ ($c = 0.1$, Toluol)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.92$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.41 (dd, $J = -17.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = -17.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 165.2$,



154.2, 146.1, 145.7, 133.3, 129.8, 129.5, 128.0, 126.5, 126.2, 124.8, 123.7, 118.3, 114.6, 57.3, 37.0, 30.4, 29.9, 25.3, 23.0, 22.5 ppm (ein quartäres Kohlenstoffatom konnte nicht zugeordnet werden). MS (70 eV), m/z (%): 345 (100) $[M^+]$, 330 (72), 314 (29), 303 (72). Anal. Ber. für $C_{24}H_{27}NO$ (345.48): C 83.44, H 7.88, N 4.05. Gef.: C 83.42, H 7.96, N

3.69.

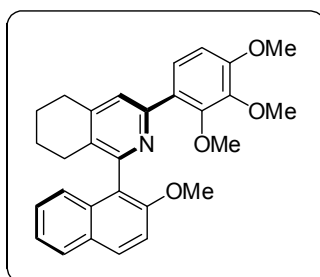
HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/2-Propanol 99.95:0.05, 1.0 ml/min, $T_1 = 9.4$ min, $T_2 = 11.0$ min.

7.7.1.8 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (140)

Die Reaktion von **132** (788 mg, 3.0 mmol) mit 3,4,5-Trimethoxybenzonitril (**139**, 753 mg, 3.9 mmol) nach **AVV IV** lieferte nach der Aufreinigung 875 mg (64 %) eines Feststoffes. Der durch die HPLC-Analyse bestimmte Enantiomerüberschuss betrug 91 % *ee*.

Smp.: 140 - 141 °C

$[\alpha]_D^{25} = +173.2$ (c = 0.3, CHCl₃)



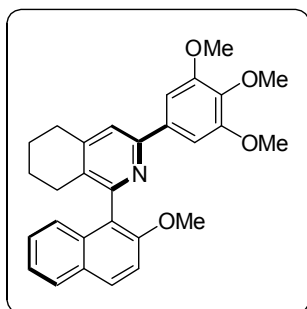
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.9 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.48 (dd, *J* = -16.9, 6.6 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = -16.9, 5.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.2, 153.5, 153.4, 147.7, 138.8, 133.1, 132.3, 130.1, 129.2, 128.1, 126.7, 124.5, 123.6, 120.5, 113.7, 104.8 (2), 61.0, 56.7, 56.3, 29.9, 25.5, 22.8, 22.3 ppm (nicht alle quartären Kohlenstoffatome konnten aufgelöst werden, nur eindeutige Signale sind angegeben). MS (70 eV), *m/z* (%): 455 (100) [M⁺], 440 (20), 436 (25), 424 (19), 227 (12).

Anal. Ber. für C₂₉H₂₉NO₄ (455.54): C 76.46, H 6.42, N 3.07. Gef.: C 76.59, H 6.55, N 3.05.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-126, *n*-Hexan/Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, T₁ = 13.8 min, T₂ = 19.8 min.

7.7.1.9 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (142)

Nach **AVV IV**, wurden **132** (525 mg, 2.0 mmol) und 2,3,4-Trimethoxybenzonitril (**141**, 502 mg, 2.6 mmol) umgesetzt und ergaben 401 mg (44 %) eines schaumartigen Produkts, welches als **142** indentifiziert wurde. Die durch HPLC-Analyse bestimmte Enantiomerenreinheit betrug 94 % *ee*.



$[\alpha]_D^{25} = +132.2$ (c = 0.8, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (2 s, 6H), 2.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = -17.2, 6.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = -17.2, 5.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H) ppm. ¹³C-

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.2, 153.5, 153.4, 147.7, 138.8, 133.1, 132.3, 130.1, 129.2, 128.1, 126.7, 124.5, 123.6, 120.5, 113.7, 104.8 (2), 61.0, 56.7, 56.3, 29.9, 25.5, 22.8, 22.3 ppm (nicht alle quartären Kohlenstoffatome konnten aufgelöst werden, nur eindeutige Signale sind angegeben).

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 154.6, 154.3, 152.5, 151.9, 146.4, 142.4, 133.4, 131.5, 129.6, 129.2, 128.2, 128.0, 126.8, 126.0, 125.2, 124.6, 124.5, 123.7, 113.8, 107.7, 61.6, 61.1, 56.8, 56.2, 29.9, 25.5, 22.8, 22.3 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 455 (48) [M⁺], 440 (100), 424 (15), 408 (24). Anal. Ber. für C₂₉H₂₉NO₄ (455.54): C 76.46, H 6.42, N 3.07. Gef.: C 76.59, H 6.88, N 2.55.

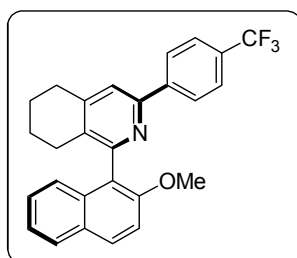
HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T₁ = 12.9 min, T₂ = 14.1 min.

7.7.1.10 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(4-trifluoromethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (144)

Diin **132** (525 mg, 2.0 mmol) und 4-Trifluormethylbenzonitril (**143**, 684 mg, 4.0 mmol) reagierten nach den Bedingungen der AVV IV und ergaben nach der Isolierung 511 mg (59 %) eines weißen Feststoffes. Die Enantiomerenreinheit, bestimmt mittels HPLC-Analytik, betrug 86 % *ee*.

Smp.: 158 - 159 °C

$[\alpha]_D^{25} = +148.9$ (c = 0.1, CHCl₃)



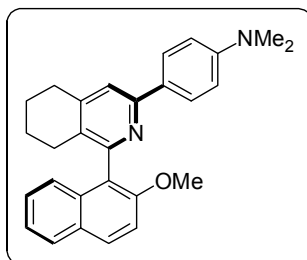
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = -17.5, 6.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = -17.5, 6.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.8, 154.2, 152.2, 148.2, 142.5, 133.6, 133.1, 130.6, 130.3 (2), 129.3, 128.2, 127.7, 126.9, 125.6 (q, ³*J*_{C-F} = 3.1 Hz), 124.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 272 Hz), 124.4, 123.8, 121.2, 113.7, 56.8, 29.9, 25.6, 22.8, 22.3 ppm. ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = 62.0 ppm. MS (70 eV), m/z (%): 433 (75) [M⁺], 432 (100), 414 (51), 402 (27), 389 (23). Anal. Ber. für C₂₇H₂₂F₃NO (433.46): C 74.81, H 5.12, N 3.23. Gef.: C 75.19, H 5.54, N 3.10.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Hexan/Ethanol 98:2, 1.0 ml/min, T₁ = 5.7 min, T₂ = 7.0 min.

7.7.1.11 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (146)

In Anlehnung an die Bedingungen der **AVV IV** (−10 °C anstatt −20 °C Reaktionstemperatur) wurden Diin **132** (525 mg, 2.0 mmol) und 4-Dimethylaminobenzonitril (**145**, 585 mg, 4.0 mmol) eingesetzt und ergaben das Biaryl **146** mit 97 % Ausbeute (415 mg) als weißen Feststoff. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC bestimmt und betrug 83 % *ee*.

Smp.: 209 - 210 °C

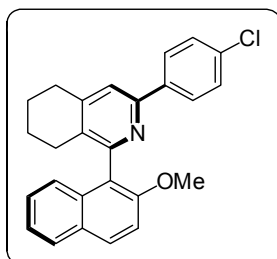


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (ddd, *J* = −17.2, 7.6, 5.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = −17.2, 6.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.3, 154.2, 154.0, 150.7, 146.8, 133.5, 133.4, 130.6, 129.6, 129.4, 128.2, 127.9, 126.5, 125.0, 124.1, 123.6, 119.0, 114.1, 112.4, 56.9, 40.6, 29.8, 25.5, 23.1, 22.6 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 409 (28), 408 [M⁺] (100), 407 (64), 389 (18), 377 (24), 364 (13), 188 (15). Anal. Ber. für C₂₈H₂₈N₂O (408.53): C 82.32, H 6.91, N 6.86. Gef.: C 82.51, H 7.04, N 6.97.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, T₁ = 4.4 min, T₂ = 11.5 min.

7.7.1.12 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (148)

Die Reaktion von Diin **132** (394 mg, 1.5 mmol) und 4-Chlorbenzonitril (**147**, 413 mg, 3.0 mmol) nach der **AVV IV** ergaben nach der Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat, 6:1 v/v) 60.0 mg (10 %) des öligen Produktes.



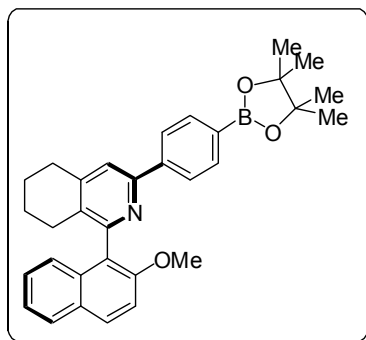
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 - 7.89 (m, 3H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 5H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.46 (ddd, *J* = −17.4, 7.9, 6.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = −17.4, 6.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 154.3, 152.3, 148.6, 134.9, 133.1, 130.4, 129.3, 128.9 (2), 128.3, 126.9, 124.4, 123.8, 120.9, 113.8, 56.9, 30.0, 25.5, 22.8, 22.3 ppm (nicht alle Signale konnte eindeutig zugeordnet werden, wahrscheinlich aufgrund der geringen Intensität der Signale der quartären

Kohlenstoffatome). MS (ESI), m/z (%): 400 $[M+H]^+$ (100). HRMS (ESI) für $C_{26}H_{22}ClNO$ (M^+): ber. 399.1390; gef. 399.1391.

7.7.1.13 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(1-phenyl-4-yl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxo-2-borolyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (150)

Diin **132** (262 mg, 1.0 mmol) und 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)-benzonitril (**149**, 300 mg, 1.3 mmol) wurden in einen Photoreaktor eingewogen und ergaben nach den Reaktionsbedingungen der **AVV IV** einen farblosen Feststoff (220 mg, 45 %). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC-Analytik ermittelt und ergab einen Wert von 75 % *ee*.

Smp.: 226 - 228 °C



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.46 (ddd, J = -17.4, 7.7, 6.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = -17.4, 5.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.35 (s, 12H) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 154.4, 153.2, 135.2, 133.1, 130.4, 129.3, 128.3, 126.9 (2), 124.4, 123.8, 121.3, 113.9, 83.9, 57.0, 30.0, 25.5, 25.0, 22.8, 22.3 ppm (nicht alle Signale konnte zugeordnet werden, wahrscheinlich aufgrund der geringen Intensität der Signale der quartären Kohlenstoffatome).

^{11}B -NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.9 ppm. MS (ESI), m/z (%): 492 (100) $[M+H]^+$. Anal. Ber. für $C_{32}H_{34}BNO_3$ (491.43): C 78.21, H 6.97, N 2.85. Gef.: C 78.03, H 6.96, N 2.50.

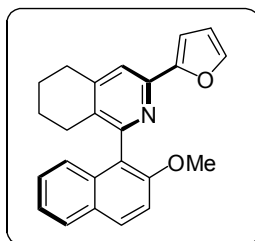
HPLC-Bedingungen: *R,R*-Whelk, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 0.8 ml/min, T_1 = 9.3 min, T_2 = 10.7 min.

7.7.1.14 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (152)

Nach der **AVV IV** wurden **132** (1.1 g, 4.0 mmol) und 2-Cyanofuran (**151**, 620 μ L, 6.0 mmol) in der Cycloaddition eingesetzt und ergaben in 81 % Ausbeute (1.2 g) einen weißen Feststoff. Der Enantiomerenüberschuss, bestimmt durch die HPLC, betrug nach Umkristallisation >98 % *ee*.

Smp.: 198 - 199 °C

$[\alpha]_D^{25} = +172.5$ (c = 0.31, $CHCl_3$)

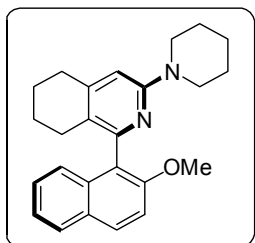


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.41 (dd, J = -17.5, 6.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = -17.5, 6.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.9, 154.8, 154.0, 146.9, 146.4, 142.6, 133.3, 132.1, 129.8, 129.4, 128.5, 128.0, 126.6, 124.8, 123.6, 118.3, 113.9, 111.8, 107.8, 56.9, 29.8, 25.7, 23.0, 22.4 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 355 (70) [M^+], 354 (100), 336 (43), 326 (25), 324 (27), 311 (20). Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (355.43): C 81.10, H 5.96, N 3.94. Gef.: C 81.10, H 5.89, N 3.61. HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 5.8 min, T_2 = 7.9 min.

7.7.1.15 (*aR*)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-(1-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (158)

Diin **132** (262 mg, 1.0 mmol) und Piperidin-1-nitril (**157**, 220 mg, 2.0 mmol) wurden nach der **AVV IV** umgesetzt und ergaben **158** mit 89 % Ausbeute (332.0 mg) als öliges Produkt. Die Enantiomerenreinheit betrug, bestimmt mittels HPLC-Analytik, 86 % *ee*.

$[\alpha]_D^{25} = +131.2$ (c = 0.1, in CHCl_3)



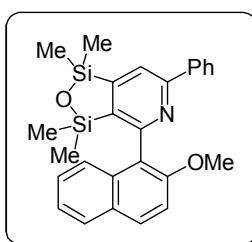
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (ddd, J = -16.5, 7.8, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = -16.5, 6.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.2, 153.9, 153.3, 147.6, 133.3, 129.4, 129.2, 127.9, 126.3, 125.2, 124.8, 123.5, 122.6, 114.4, 106.3, 57.1, 47.2, 30.2, 25.6, 25.0, 24.9, 23.6, 22.9 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 372 (100) [M^+], 343 (91), 329 (26), 316 (67), 289 (69). HRMS (EI) für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_1$ [M^+] ber. 372.2196; gef. 372.2189. Anal. Ber. für das Pikratsalz, $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$ (601.61): C 61.89, H 5.19, N 11.64. Gef.: C 61.44, H 5.18, N 11.69.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Hexan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 6.3 min, T_2 = 9.6 min.

7.7.2 Cycloadditionen mit Benzonitril

7.7.2.1 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-6-phenyl-1,3-dihydro-[1,2,5]-oxadisilyl[3,4]-pyridin (177)

Nach der **AVV III** wurden ausgehend von **54** (340 mg, 1.0 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) und einer Bestrahlungszeit von 18 h 195 mg (44 %) des Produktes **177** als gelbes Öl isoliert. Die Aufreinigung erfolgte mit einem Eluentengemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat (6/1 v/v) über Kieselgel.



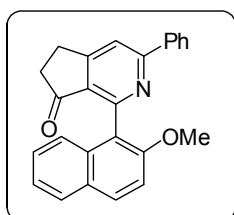
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (ddd, J = 7.3, 5.5, 1.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.45 (s, 3H), 0.43 (s, 3H), 0.0 (s, 3H), -0.61 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 159.5, 157.4, 154.0, 140.2, 134.0, 130.1, 128.9, 128.8, 127.9, 127.7, 126.6, 125.3, 124.3, 123.6, 121.6, 113.0, 56.1, 0.92, 0.89, 0.42, 0.31 ppm. $^{29}\text{Si-NMR}$ (79.5 MHz, CDCl_3) δ = -16.3, -14.5 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 441 (100) [M^+], 426 (22), 410 (32), 307 (13). HRMS (ESI) für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}_2$: ber. 442.1653, gef. 442.1650.

HPLC-Bedingungen: Reprosil 100, *n*-Heptan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 14.5 min, T_2 = 18.5 min.

7.7.2.2 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3-phenyl-5*H*-cyclopentapyridin-7(6*H*)-on (182)

Ausgehend von **76** (58.0 mg, 0.2 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) unter Anwendung von **AVV III** ergaben sich nach 20 h Bestrahlung und chromatographischer Aufreinigung über eine Kieselgelsäule mit dem Eluentengemisch von Petrolether und Ethylacetat (6/1 v/v) 51.0 mg eines gelblichen Feststoffes als Produkt (70 % Ausbeute). Um den Stabilitätsunterschied der chiralen Achse im Vergleich zur Verbindung **178** zu ergründen, wurde die Verbindung in $\text{THF-}d_8$ bis zur Siedehitze erwärmt. Hierbei konnte jedoch keine Inkorporation des Deuteriums in die Verbindung durch das $^2\text{D-NMR}$ -Spektrum festgestellt werden.

Smp.: 120 - 123 °C



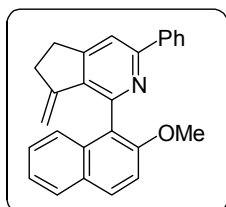
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 - 8.08 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.1, 160.7, 155.0, 138.8,

133.0, 131.0, 130.7, 129.9, 129.3, 128.8, 128.3, 127.9, 126.6, 126.6, 124.4, 123.5, 120.9, 117., 56.6, 36.5, 25.6 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 365 (75) [M^+], 350 (100), 337 (77), 322 (15), 308 (55), 280 (16), 207 (21), 174 (22), 161 (11), 151 (15), 139 (13). HRMS (ESI) für $C_{25}H_{20}NO_2$: ber. 366.1489, gef. 366.1484.

HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 0.8 ml/min, $T_1 = 23.1$ min, $T_2 = 36.1$ min.

7.7.2.3 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-7-methylen-3-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin (238)

Die Darstellung der Verbindung **238** wurde auf zweierlei Wegen untersucht. Zum Einen durch Anwendung der **AVV III** und die Mischung von **76** und **77**, wobei die eingesetzten Eduktmengen nur sehr gering waren und somit keine Isolierung des reinen Cycloadditionsproduktes realisiert werden konnte. Die Bildung des Produktes ist mittels



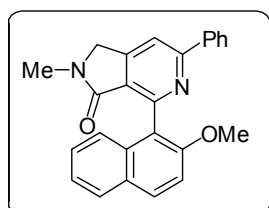
GC-MS bestätigt. Zum Anderen wurde versucht, das Biaryls **182** mit Wittig-Reagenz $[Ph_3P-CH_3]Br$ umzusetzen, um dadurch die Verbindung **238** zu erhalten. In diesem Fall wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 363 (25) [M^+], 332 (100), 281 (28), 252 (29), 207 (64), 165 (31), 151 (23), 78 (21).

7.7.2.4 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-methyl-6phenyl-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (179)

Die **AVV III** ergab ausgehend von **73** (400 mg, 1.4 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) nach 24 h Bestrahlungszeit das Produkt **179** (230 mg, 42 %) als beige-farbigen Feststoff. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v).

Smp.: 160 - 163 °C



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = -13.5, 10.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = -12.1, 1.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 9.9, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.2, 158.8, 155.1, 153.8, 151.5, 139.0, 133.3, 132.3, 132.1, 130.7, 129.6, 128.9, 128.3, 127.7, 126.6, 124.5, 123.4, 113.6, 56.8, 51.2, 29.5 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 380 (100)

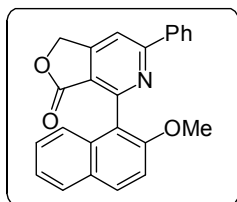
[M⁺], 351 (53), 323 (44), 308 (11), 182 (16). HRMS (ESI) für C₂₅H₂₁N₂O₂: ber. 381.1598, gef. 381.1604.

HPLC-Bedingungen: Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 1.0 ml/min, T₁ = 15.4 min, T₂ = 56.0 min.

7.7.2.5 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-phenylfuro[3,4-c]-pyridin-3(1H)-on (178)

Die **AVV III** fand bei der Darstellung von Verbindung **178** Anwendung, dabei wurden **75** (264 mg, 1.0 mmol) und Benzonitril (2.0 mmol) als Ausgangsstoffe eingesetzt. Nach der Aufreinigung über eine Kieselgelsäule mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v) wurden 140 mg (39 %) des Produktes **178** als hellgelber Feststoff erhalten.

Smp.: 180 - 183 °C



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 4.0, 0.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.0,

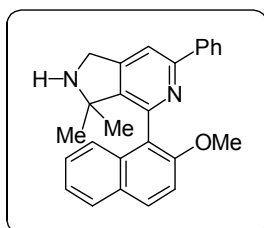
160.8, 157.1, 155.2, 138.3, 132.9, 131.5, 130.3, 129.3, 129.0, 128.3, 127.9, 127.0, 125.1, 123.6, 120.4, 119.1, 113.0, 112.2, 68.2, 56.6 ppm. MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 367 (100) [M⁺], 338 (29), 323 (68), 308 (29), 294 (45), 280 (17), 176 (19), 133 (21). HRMS (EI) für C₂₄H₁₇NO₃: ber. 367.1203, gef. 367.1201.

HPLC-Bedingungen: Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/Ethanol 98:2, 1.0 ml/min, T₁ = 15.4 min, T₂ 8.3 min.

7.7.2.6 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,3-dimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-c]-pyridin (180)

Nach **AVV III** wurden ausgehend von **71** (200 mg, 0.7 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) in einer Bestrahlungszeit von 24 h 142 mg (52 %) des Produktes, als elfenbeinfarbiger Feststoff, isoliert. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v).

Smp.: 131 - 133 °C



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 - 7.93 (m, 3H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 4.9, 1.9 Hz, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.93 (bs, 1H, NH), 1.21 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 154.2, 153.2, 150.7, 143.4, 140.0, 134.1, 130.1,

128.9, 127.9, 127.5, 126.5, 125.4, 123.6, 122.9, 114.3, 113.3, 64.6, 56.1, 49.8, 27.7, 26.8 ppm.

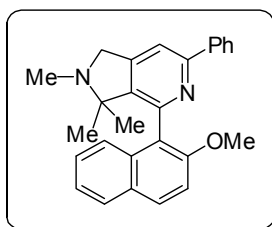
MS (EI, 70 eV), m/z (%): 378 (100) [M^+], 363 (67), 359 (12), 347 (34), 345 (13), 333 (11), 321 (16). HRMS (pos. ESI) für $C_{26}H_{24}N_2O$: ber. 379.1805, gef. 379.1807.

HPLC-Bedingungen: Cellulose 1, *n*-Heptan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 22.3 min, T_2 = 4.6 min.

7.7.2.7 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2,3,3-trimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-*c*]pyridin (**181**)

Die **AVV III** fand bei der Darstellung von Verbindung **181** Anwendung (24 h Bestrahlungszeit). Ausgehend von **72** (175 mg, 0.6 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) wurden nach der Aufreinigung über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v), 83.0 mg (35 %) **181** als gelblicher Feststoff isoliert.

Smp.: 88 - 89 °C



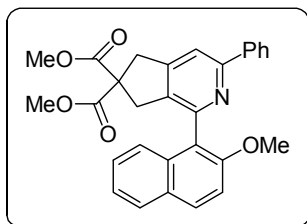
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 - 7.93 (m, 3H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.67 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.2, 154.2, 150.3, 149.6, 140.0, 134.2, 130.1, 129.2, 129.0, 128.6, 127.8, 127.5, 126.5, 125.7, 123.6, 123.1, 114.1, 113.4, 65.3, 57.6, 56.2, 33.6, 22.1, 20.5 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 394 (100) [M], 365 (42), 337 (11), 309 (98), 294 (13), 265 (10), 189 (18), 163 (13). HRMS (pos. ESI) für $C_{27}H_{27}N_2O$: ber. 395.2118, gef. 395.2123.

HPLC-Bedingungen: Cellulose 2, *n*-Heptan/Ethanol 96:4, 1.0 ml/min, T_1 = 6.4 min, T_2 = 7.4 min:

7.7.2.8 Dimethyl 1-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-3-phenyl-5H-cyclopenta-[*c*]-pyridin-6,6-(7H)-dicarboxylat (**176**)

Zur Darstellung von **176** wurden **74** (312 mg, 0.9 mmol) mit Benzonitril (ml, mmol) für 17 h unter den Bedingungen der **AVV III** bestrahlt und ergaben das Rohprodukt. Nach der Aufreinigung über Kieselgel mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v) ist **176** als weißer Feststoff (182 mg, 45 %) isoliert worden.

Smp.: 143 - 145 °C



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (ddd, J = 7.7, 5.5, 1.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 7H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (d, J = -17.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = -17.0 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.8, 171.7, 156.5, 154.4, 133.1,

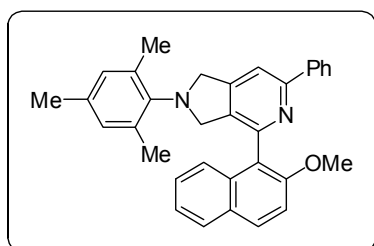
130.6, 129.5, 128.8, 128.7, 128.1, 127.5, 126.9, 124.8, 123.8, 115.9, 113.6, 59.9, 56.7, 53.2, 53.1, 41.0, 38.9 ppm (nicht alle Kohlenstoffatome konnten detektiert werden) MS (EI, 70 eV), m/z (%): 467 (30) [M^+], 408 (100), 390 (20), 333 (14), 318 (10). Anal. Ber. für $C_{29}H_{25}NO_5$ (467.17): C 74.50, H 5.39, N 3.00. Gef.: C 74.48, H 5.47, N 3.11.

HPLC-Bedingungen: Cellulose 1, *n*-Heptan/Ethanol 99:1, 0.5 ml/min, $T_1 = 15.4$ min, $T_2 = 18.3$ min (es wurde keine vollständige Trennung beobachtet, sondern zwei Signale mit Plateaubildung bei 5 °C).

7.7.2.9 2-Mesityl-4-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-*c*]-pyridin (175)

Nach der **AVV III** wurden **78** (230 mg, 0.6 mmol) und Benzonitril (2 Äq.) umgesetzt und nach anschließender Aufreinigung über eine Kieselgelsäule mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (2/1 v/v) 127 mg (43 % Ausbeute) des Produktes, als gelbliches Öl (enthält noch leichte Verunreinigungen), isoliert. In diesem Fall wurde festgestellt, dass es während der Lagerung des Produktes an Luft auf der Laborbank offenbar zur Zersetzung kam.

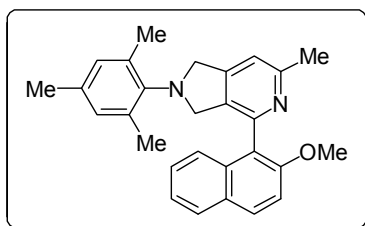
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.00$ (ddd, $J = 7.7, 5.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz; 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 7H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (d, $J = .0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = -17.0$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 161.2, 156.2, 151.2, 142.8, 140.2, 138.6, 135.7, 134.9, 130.4, 129.5, 129.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 127.9, 127.4, 126.8, 125.0, 123.7, 113.9, 113.6, 58.0, 57.0, 56.6, 18.6, 17.7$ ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 469 (100) [M^+], 453 (21), 439 (13), 351 (11), 207 (19). HRMS (ESI-TOF): für $C_{33}H_{31}N_2O$ ber. 471.2431, gef. 471.2431.



7.7.3 Cyclisierungen mit Acetonitril

7.7.3.1 2-Mesityl-4-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-c]-pyridin (185)

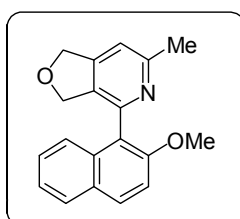
Nach **AVV III** wurden **78** (50.0 mg, 0.1 mmol) und Acetonitril (2 Äq.) umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte über eine Kieselgelsäule mit dem Eluentengemisch Petrolether/Ethylacetat (4/1 v/v) und ergab 43.0 mg (75 %) des Produktes **185** als gelbliches Öl (enthält leichte Verunreinigungen).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 6H) ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 407 (100) [M^+], 391 (17), 377 (14), 208 (15). HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ ber. 409.2274, gef. 409.2275.

7.7.3.2 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-6-methyl-1,3-dihydrofurano[3,4-c]-pyridin (186)

Nach **AVV III** wurden ausgehend von **55** (75.0 mg, 0.3 mmol) und Acetonitril (2 Äq.) 21.0 mg (24 %) des öligen Produktes **186** isoliert. Die Aufreinigung erfolgte über eine Kieselgelsäule mit dem Eluentengemisch *n*-Hexan/Ethylacetat (6/1 v/v).

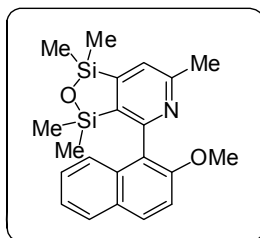


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.92 (d, J = -11.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = -11.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H) ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 291 (42) [M^+], 276 (39), 262 (100), 247 (51), 232 (34).

7.7.3.3 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3,6-pentamethyl-1,3-dihydro-[1,2,5]oxadisilolo[3,4]-pyridin (183)

Nach **AVV III** wurden **54** (220 mg, 0.7 mmol) und Acetonitril (2.0 Äq.) umgesetzt, wobei die Bestrahlungszeit 24 h betrug und sich nach der Aufreinigung mit dem Eluentengemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat (6/1 v/v) ergaben sich 229 mg (93 %) des Produktes **183**, als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.37 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.40 (s, 3H), 0.39 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), -0.62 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.0,



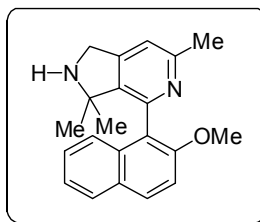
158.9, 158.2, 153.9, 140.0, 130.0, 128.7, 127.8, 126.5, 125.1, 124.8, 124.2, 123.5, 112.7, 55.9, 24.9, 0.9, 0.8 ppm. ^{29}Si -NMR (79.5 MHz, CDCl_3): δ = 16.2, 14.3 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 379 (100) [M^+], 364 (36), 348 (49), 334 (15), 245 (25), 175 (16). HRMS (ESI) für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}_2$: ber. 380.1497, gef. 380.1495.

HPLC-Bedingungen: Cellulose, *n*-Heptan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 9.5 min, T_2 = 12.7 min.

7.7.3.4 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,3,6-trimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-c]-pyridin (184)

Nach der **AVV III** wurde ausgehend von **71** (60.0 mg, 0.2 mmol) und Acetonitril (2 Äq.), sowie einer Bestrahlungszeit von 25 h konnten 30 mg (43 %) des Produktes **184**, als leicht gelblicher Feststoff, isoliert werden. Die Aufreinigung erfolgte über Kieselgel mit dem Eluenten Triethylamin.

Smp.: 110 - 113 °C



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.94 (bs, 1H, NH), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 316 (100) [M^+], 301 (76), 285 (50), 271 (16), 259 (18).

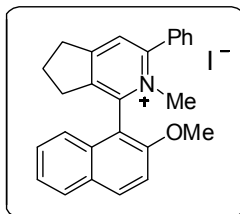
HPLC-Bedingungen: Cellulose 1, *n*-Heptan/Ethanol 99:1, 1.0 ml/min, T_1 = 23.4 min, T_2 = 25.8 min.

7.8 Darstellung eines Pyridiniumsalzes

7.8.1 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-2-methyl-3-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridiniumiodid (209)

Angelehnt an eine bereits publizierte Versuchsvorschrift^[90] wurden in einen 25 ml Schlenkkolben 1-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin (**168**, 60.0 mg, 0.2 mmol), Acetonitril (10.0 ml) und MeI (121 mg, 0.9 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung rührte für 72 h bei 40 °C, währenddessen sie sich gelb färbte. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile erhält man 59.0 mg (70 %) des Produktes als schwach gelbliches Öl, welches sich nach einiger Zeit an Luft dunkelgrün färbte. Eine Trennung mit

unterschiedlichen HPLC-Säulen und -bedingungen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.4, 155.4, 154.3, 148.2, 146.2, 134.2, 132.6, 131.2, 130.2, 129.7, 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 125.8, 125.1, 122.9, 112.6, 112.1, 57.1, 43.5, 35.0, 31.6, 24.4 ppm. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 350 (100) $[\text{M}^+]$, 334 (73), 320 (19).

7.9 Cyclisierungen mit zweifachgekuppelten Diinen zur Darstellung von Diastereomeren

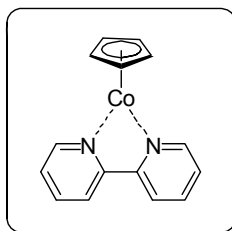
Für die versuchte Darstellung der Diastereomere aus den bisarylierten Diinen **53**, **65** und **66** wurde **AVV III** angewendet. Die Bestrahlungszeit lag bei diesen Versuchen bei 24 h, bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C. Wie in Tabelle 4.7 aufgeführt ist, wurde jedoch keine oder nur sehr geringe Mengen der erwarteten Diastereomergemische erhalten.

7.10 Untersuchungen zur Inhibierung der Cycloadditionsreaktion

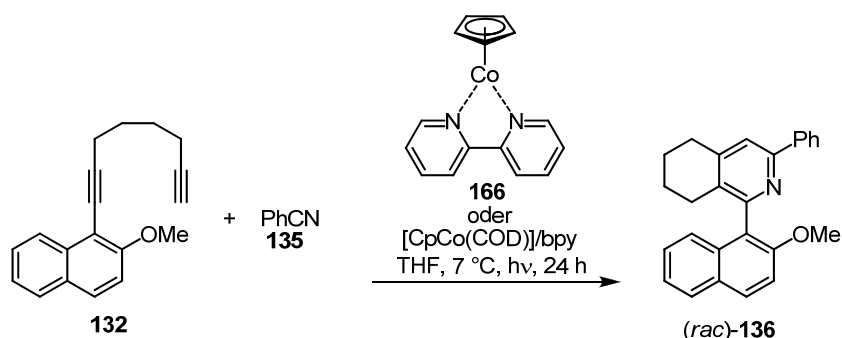
7.10.1 Synthese von $[\text{CpCo}(\text{bpy})]$ aus $[\text{Cp}_2\text{Co}]$

Die Synthese des Cobaltkomplexes wurde in Anlehnung an eine bekannte Methode zur Darstellung ähnlicher Komplexe durchgeführt.^[83, 125] Der $[\text{CpCo}(\text{bpy})]$ -Komplex (**166**) wurde aus Cobaltocen (**164**, 500 mg, 2.7 mmol), 2,2'-Bipyridin (**165**, 414 mg, 2.7 mmol) und metallischem Lithium (18.6 mg, 2.7 mmol) hergestellt. Nach der Einwaage der drei Feststoffe in einen Schlenkkolben erfolgte das Lösen in 5 ml THF (bei -15 °C). Die Erwärmung der dunkelroten Lösung auf 0 °C erfolgte innerhalb von 2 h und anschließend für weitere 2 h auf 25 °C. Nach insgesamt 24 h Rühren war die Reaktion abgeschlossen und das Lösungsmittel wurde abgezogen. Der violette Rückstand wurde in Toluol (20 ml) gelöst und zweimal unter Argon filtriert. Die Kristallisation des Komplexes erfolgte bei -35 °C, nachdem das Volumen der Lösung auf die Hälfte (10.0 ml) reduziert und 10 ml *n*-Hexan hinzugegeben wurden. Es bildeten sich dunkelviolette Kristalle (124 mg, 17 % Ausbeute).

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.66 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 4.76 (bs, 5H) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 151.2, 138.9, 125.8, 122.8, 81.0 ppm (die Signale für C-2 wurden nicht beobachtet). MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 280 (25) [M⁺], 215 (22), 156 (100), 128 (29), 78 (16). Anal. Ber. für C₁₅H₁₃CoN₂ (280.04): C 64.29, H 4.68, N 10.00. Gef.: C 64.24, H 4.81, N 10.20.

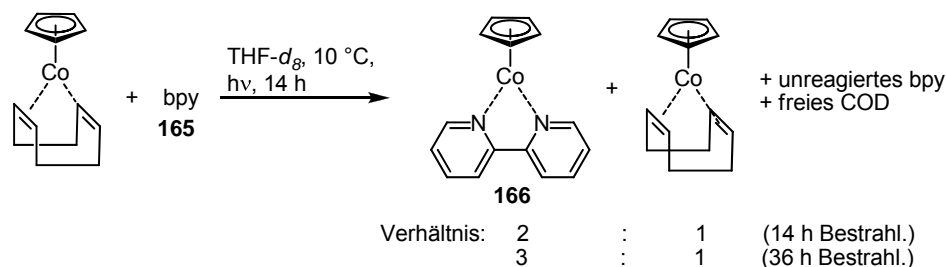


7.10.2 Reaktion von Diin **132** und Benzonitril unter Verwendung von [CpCo(bpy)] oder [CpCo(COD)]/bpy als Katalysator:



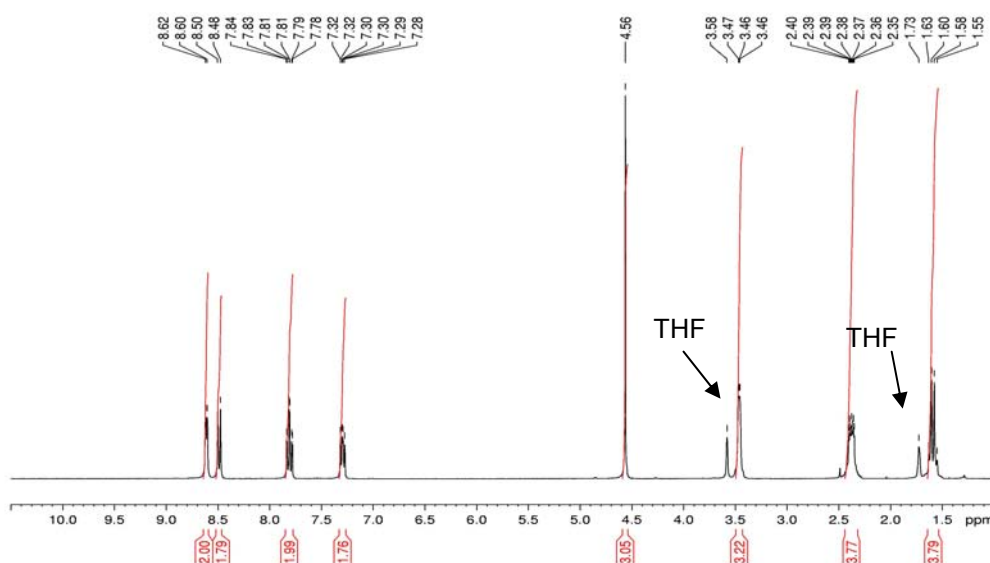
Die Inhibierungsexperimente wurden nach der **AVV III** für die photochemischen Reaktionen durchgeführt. In einem typischen Experiment wurden Diin **132** (170 mg, 0.7 mmol) und [CpCo(bpy)] (**166**, 18.2 mg, 65 μmol, 10 mol-%) in einem Photoreaktor unter Argonatmosphäre eingewogen. Danach erfolgte die Zugabe von THF (10 ml) und Benzonitril (**135**, 140 μl, 1.3 mmol) per Spritze. Die entstandene Reaktionslösung wurde auf 7 bis 10 °C temperiert und 24 h unter Bestrahlung gerührt. Bei Verwendung von [CpCo(bpy)] (**166**) färbte sich die Lösung augenblicklich violett, wobei hingegen beim Einsatz der Mischung aus [CpCo(COD)]/bpy (**165**) (1:1.25 oder 1:6) die Färbung erst nach kurzer Zeit der Bestrahlung beobachtet wurde. Im Anschluss erfolgte die Analyse der Mischung per GC.

7.10.3 Reaktion von [CpCo(COD)] und bpy unter photochemischen Bedingungen

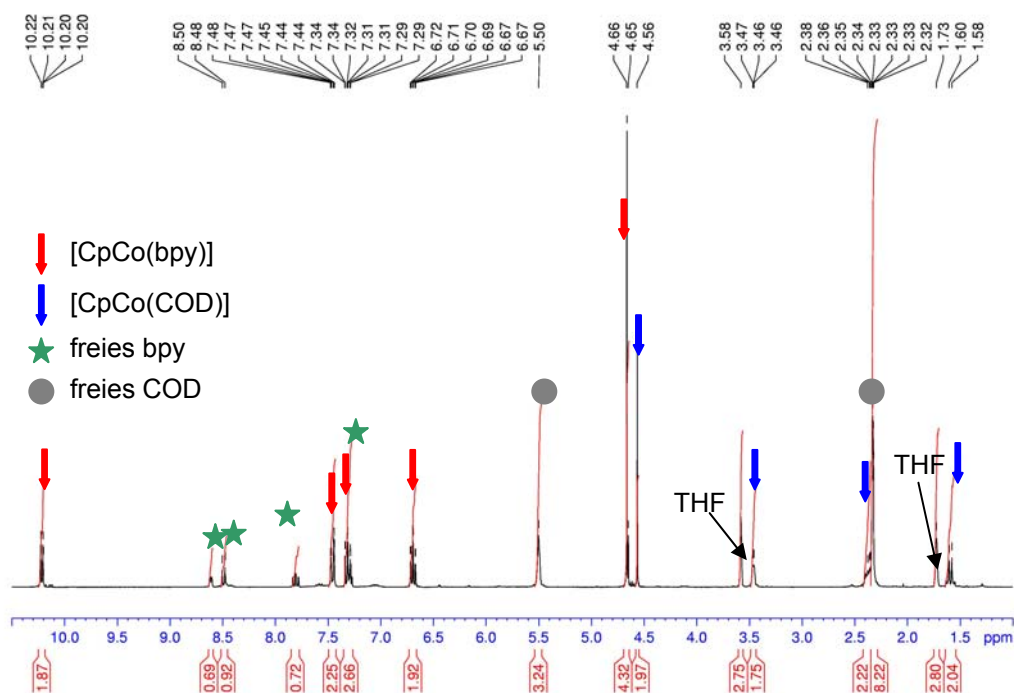


In der Glovebox wurden [CpCo(COD)] (20.0 mg, 86.0 μmol) und 2,2'-Bipyridin (**165**, 13.5 mg, 0.9 mmol) in ein abschmelzbares NMR-Röhrchen eingewogen. Die Feststoffe ergaben gelöst in trockenem THF- d_8 (1.0 ml) eine gelbliche Lösung. Das vorsichtige Abschmelzen des NMR-Röhrchens erfolgte unter Einfrieren der Lösung in flüssigem Stickstoff im Vakuum. Das Vermessen vor der Bestrahlung lieferte das Ausgangs- ^1H -NMR-Spektrum der Lösung. Die Probe wurde auf 10 °C temperiert und für insgesamt 36 h bestrahlt. Schon nach kurzer Zeit verfärbte sich die Lösung violett. Ein Vergleich der gemessenen Spektren zeigte, dass nach 14 h ein Großteil des [CpCo(COD)] in [CpCo(bpy)] (**166**) umgewandelt wurde. Man erhielt ein Verhältnis von 1:2 [CpCo(COD)]:[CpCo(bpy)] (**166**) der beiden Komplexe und zusätzlich wurde freies COD und unreaktiertes 2,2'-Bipyridin beobachtet. Nach 36 h Bestrahlung wurde die NMR-Ausbeute von [CpCo(bpy)] (**166**) auf 75 % abgeschätzt.

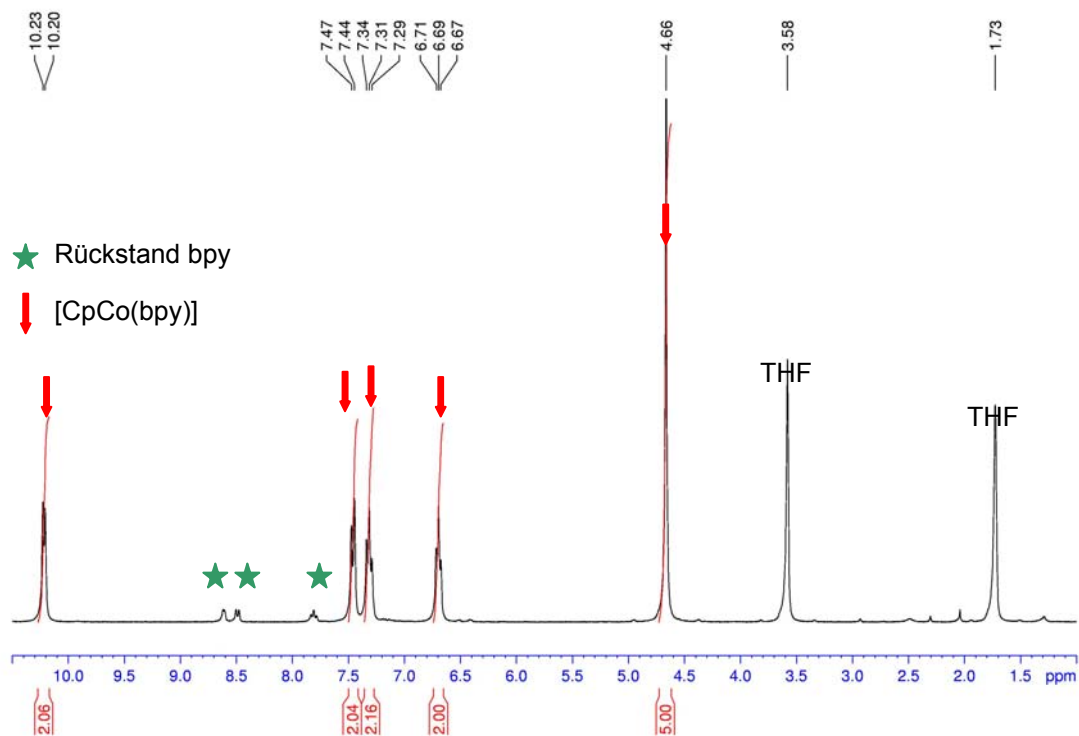
7.10.4 ^1H -NMR für die Reaktion von [CpCo(COD)] mit bpy in THF- d_8 vor der Bestrahlung:



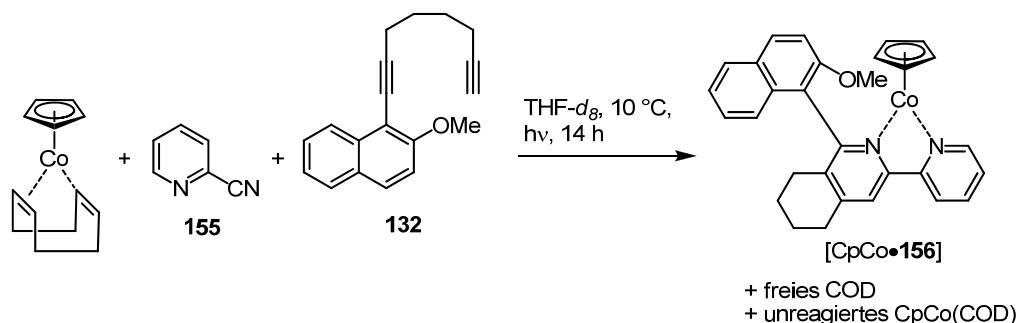
7.10.5 ^1H -NMR $[\text{CpCo}(\text{COD})]$ mit bpy in $\text{THF-}d_8$ nach 36 h Bestrahlung:



7.10.6 ^1H -NMR von reinem $[\text{CpCo}(\text{bpy})]$ in $\text{THF-}d_8$:



7.10.7 Reaktion von [CpCo(COD)] mit dem Diin **132** und 2-Cyanopyridin unter photochemischen Bedingungen



In der Glovebox wurden [CpCo(COD)] (23.2 mg, 0.1 mmol), Naphthyldiin **132** (26.2 mg, 0.1 mmol) und 2-Cyanopyridin (**155**) (10.4 mg, 0.1 mmol) in ein NMR-Röhrchen eingewogen. Durch Zugabe von getrocknetem THF-*d*₈ (0.1 ml) entstand eine gelbe Lösung. Das vorsichtige Abschmelzen des Röhrchens erfolgte unter Einfrieren der Lösung in flüssigem Stickstoff im Vakuum. Anschließend wurde ein ¹H-NMR-Spektrum von der erhaltenen Mischung aufgenommen. Die Bestrahlung der auf 10 °C temperierten Reaktionslösung erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben für eine Dauer von 14 h. Schon nach kurzer Zeit verfärbte sich die Lösung violett. Nach der Bestrahlung wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen, in dem 36 % freies COD zu erkennen sind, welches aus dem [CpCo(COD)]-Komplex freigesetzt wurde. Der überwiegende Teil besteht aus intaktem Komplex. Bemerkenswert ist, dass Verschiebungen von charakteristischen Signalen für das Produkt sichtbar sind (10.1 und 6.56 ppm), welche für die Bildung eines neuen CpCo-bpy-Komplexes [CpCo•**156**] sprechen (siehe 7.10.5). Da die Signale nur sehr klein sind, erfolgte der Nachweis mittels hochaufgelöster ESI-Massenspektroskopie nach der Überführung der Lsg. in einen Schlenk Kolben (HRMS (pos. ESI) für C₂₅H₂₃N₂O: ber. 367.1805, gef. 367.1808).

7.11 Oxidationsreaktionen an Cycloadditionsverbindungen

Die Oxidationen wurden anhand von zwei verschiedenen Methoden untersucht.

7.11.1 Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure

In Anlehnung an eine bereits publizierte Versuchsvorschrift^[126] wurden für die Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) die jeweiligen Cycloadditionsprodukte (**168**, **176**, und **177**) in CH₂Cl₂ gelöst, mit *m*-CPBA (2.0 Äq.) versetzt und bei 25 °C drei Tage lang gerührt. Für die Aufarbeitung erfolgte ein Verdünnen der Reaktionslösung mit Chloroform und Neutralisierung mit einer K₂CO₃-Lsg.. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die erhaltenen Produkte wurden mittels GC-MS analysiert.

7.11.2 Oxidation mit Wasserstoffperoxid

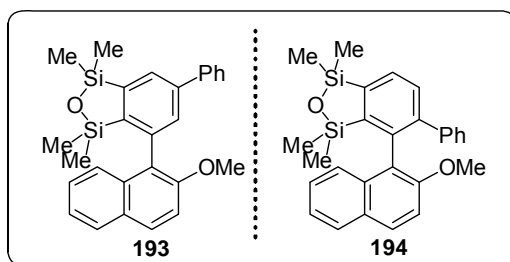
In Anlehnung an eine bereits publizierte Versuchsvorschrift^[127] wurden bei der Oxidation mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂) die Biaryle (**168**, **176** und **177**) in Essigsäure gelöst und mit einem Überschuss an H₂O₂ (30 %-ig) bei 40 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Analyse des erhaltenen Produktes erfolgte per GC-MS.

7.12 Carbocyclische Cyclisierungen

7.12.1 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-5-phenyl-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]-oxadisilol (**193**)/ 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-6-phenyl-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]-oxadisilol (**194**)

Die **AVV III** wurde zur Darstellung der Verbindung **193/194** angewendet. Hier wurde Phenylacetylen (**192**, 2.0 Äq.) anstelle von Benzonitril und **177** (50 mg, 0.15 mmol) eingesetzt. Die Bestrahlung der Reaktionslösung erfolgte für 18 h bei 25 °C. Nach der Aufreinigung des Rohproduktes über Kieselgel ergab sich ein farbloses Öl (55.0 mg, 83 % Ausbeute) für ein **193/194**-Gemisch. Die beiden erhaltenen Regioisomere konnte säulenchromatographisch nicht getrennt werden. Zusätzlich wurde eine große Menge an Cyclotrimerisierungsprodukt des Phenylacetylens identifiziert.

Verwendete Temperatur-Methode: 50-8-260/5-8-280/5-8-300/10, Säulentyp: 30mHP5, Inlet-Temperatur: 260°C, Detektor 320 °C, konst. Gasfluß 1.0 ml/min.



Laufzeiten nach der angegebenen GC-Methode:
30.1 min und 34.3 min

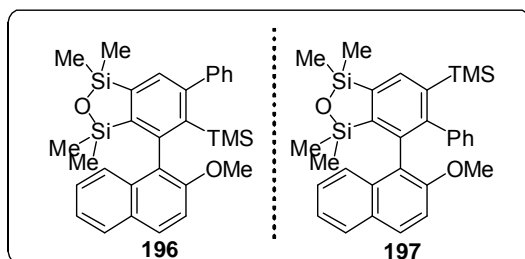
GC-MS (EI, 70 eV), m/z (%): 440 (90) [M^+], 425 (23), 410 (100), 395 (37), 319 (17), 289 (10) **UND** 440 (69), 425 (35), 410 (100), 395 (54), 198 (17).

7.12.2 4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-5-phenyl-6-(trimethylsilyl)-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]-oxadisilol (196)/4-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-5-phenyl-6-(trimethylsilyl)-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]-oxadisilol (197)

Die **AVV III** wurde zur Darstellung der Verbindung **196/197** angewendet. Hier wurde Trimethylphenylacetylen (**195**, 2.0 Äq.) statt Benzonitril und **177** (30 mg, 0.09 mmol) eingesetzt. Die Bestrahlung der Reaktionslösung erfolgte für 16 h bei 25 °C. Nach der Aufreinigung des Rohproduktes über Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat 10:1) ergab sich ein farbloses Öl (32.0 mg, 71 % Ausbeute). Die beiden erhaltenen Regioisomere konnte säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

Verwendete Temperatur-Methode: 50-8-260/5-8-280/5-8-300/10, Säulentyp: 30mHP5, Inlet-Temperatur: 260°C, Detektor 320 °C, konst. Gasfluß 1.0 ml/min.

Laufzeiten nach der angegebenen GC-Methode: 30.3 min und 34.3 min

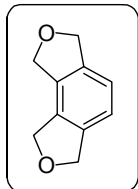


GC-MS (EI, 70 eV), m/z (%): 512 (100) [M^+], 497 (27), 482 (50), 467 (17), 451 (12), 393 (11), 377 (11), 234 (15), 73 (12). **UND** 512 (81) [M^+], 497 (66), 482 (58), 467 (100), 451 (23), 439 (73), 425 (62), 409 (66), 393 (72), 377 (57), 333 (23), 319

(29), 289 (22), 226 (57), 210 (20), 73 (42).

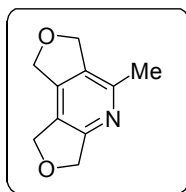
7.13 Intramolekulare Cyclisierung

7.13.1 1,3,6,8-Tetrahydroisobenzofuro[5,4-c]-furan (**203**)



Zur Darstellung von **203** wurde 1,4-Bis(prop-2-inyloxy)but-2-in (**201**, 90.0 μ l, 1.2 mmol) in einem Schlenkkolben in Methanol (5 ml) gelöst und mit der Katalysatorlösung $[\text{Rh}\{(R)\text{-BINAP}\}(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ (5 mol-%, gerührt in 5 ml Methanol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zusammengegeben. Daraufhin erfolgte das Erwärmen auf $25\text{ }^\circ\text{C}$ und Rühren der Reaktionslösung für 24 h. Die anschließende Aufarbeitung und Reinigung über Kieselgel ergab das reine gewünschte Produkt **203** (130 mg, 67% Ausbeute). Die erhaltenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Resonanzen entsprachen denen der Literatur.^[128]

7.13.2 5-Methyl-1,3,6,8-tetrahydrodifuro[3,4-b,3',4'-d]-pyridin (**204**)



Für die intramolekulare Cyclisierung wurde 2-(4-(But-2-inyloxy)but-2-inyloxy)-acetonitril (**202**, 92.0 μ l, 1.1 mmol) gelöst in Methanol (5 ml) in einem Schlenkkolben mit der Katalysatorlösung $[\text{Rh}\{(R)\text{-BINAP}\}(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ (5 mol-% gerührt in 5 ml Methanol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zusammengegeben. Nach kurzer Zeit erfolgte das Erwärmen auf $25\text{ }^\circ\text{C}$ und nach weiteren 24 h die Aufarbeitung der Reaktionslösung. Die Aufreinigung des Rohproduktes über Kieselgel mit dem Eluenten *n*-Hexan:Ethylacetat lieferte ein Edukt-Produkt-Gemisch (19 mg, 15 % Ausbeute bestimmt mittels ^1H -NMR-Spektrum). Die erhaltenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Resonanzen für **204** stimmten mit bereits publizierten Daten überein.^[129]

7.14 Grundlagen für die theoretischen Berechnungen

Bei diesen quantenmechanischen Rechnungen wurde der Basissatz: def2-SVP/B3LYP verwendet. Anfangs wurden die totalen Energien der optimalen Struktur bestimmt. Daraufhin erfolgte die allmähliche Änderung des Torsionswinkels. Dieser wurde somit fixiert und anschließend geometrieoptimiert. Es sind nicht die absoluten Energien der Rotationsbarrieren angegeben, sondern nur relativ Werte im Vergleich zur optimalen Struktur. Es ist auch kein konkreter Übergangszustand bei 0° , 180° und 360° bestimmt worden.

7.15 HPLC-Untersuchungen

Für die Untersuchungen mit der dynamischen chiralen HPLC wurden verschiedene Säulen verwendet (Cellulose, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Reprosil). Die Trennung der jeweiligen Racemate erfolgte bei Raumtemperatur bzw. durch Kühlung der eingesetzten Säulen. Die Temperierung wurde durch einen Kühl- bzw. Wärmemantel, in dem die Säulen eingebaut waren, bei höheren Temperaturen erfolgte eine langsame Erhöhung der Säulentemperatur und Vermessung der racemischen Probe. Zur Bestimmung der Stabilität der chiralen Achse wurde die Maximaltemperatur auf 60 °C festgelegt, um unterhalb des Siedepunktes des Eluentengemischs zu bleiben und um eine Zersetzung der chiralen Phase auf den Säulen zu verhindern.

7.16 Untersuchungen zur Racemisierung durch Bestrahlung mit Halogenmetalllampen

7.16.1 Allgemeine Versuchsvorschrift für Racemisierungsuntersuchungen

Die Racemisierungsversuche sind zum größten Teil in gekürzten NMR-Röhrchen durchgeführt worden. In Vorversuchen wurde gezeigt, dass die Durchführung unter Schutzgas keine Veränderung am Racemisierungsverhalten bewirkt. Die jeweiligen Maßlösungen wurden zeitweise auf dem Labortisch gelagert und für die Untersuchungen erfolgte die Entnahme von 0.8 ml Lösung aus den Maßkolben (in den meisten Fällen wurden zwei verschiedene Konzentrationen untersucht). Die NMR-Röhrchen wurden im temperierten Reaktor bestrahlt. Die Bestimmung des Racemisierungsgrades erfolgte mit der chiralen HPLC.

7.16.2 Bestrahlung bei unterschiedlichen Temperaturen

Bestrahlung ohne Lichtunterbrechung für 0.5 h				
T (°C)	Racemisierung c = 1.9 mmol/l 134 (in %)	Racemisierung c = 4.4 mmol/l 134 (in %)	Racemisierung c = 1.9 mmol/l 136 (in %)	Racemisierung c = 4.4 mmol/l 136 (in %)
-20	5.4	2.8	3	3
-10	6	3	5.6	3.2
-5	5.7	3.6	6	4
0	8	4	8	6.5
5	10	5.2	11	7.2
10	11.5	6	13	8
20	16.2	11	17.9	9.9
25	21.2	15	22	11
40	37.8	24	31	18
50	47	31	39	25

7.16.3 Bestrahlung von Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen

t (h)	Racemisierung (in %) c = 1.9 mmol/l 134	Racemisierung (in %) c = 4.4 mmol/l 134
0	0	0
0.5	14	7
1	31	16
2	50	30
2.5	60	37
3	72	46
4	78	54

t (h)	Racemisierung (in %) c = 1.9 mmol/l 136	Racemisierung (in %) c = 4.4 mmol/l 136
0	0	0
0.5	16	6
1	33	15
2	48	33
3	75	44
4	82	54
4.5	90	64
5	94	72
6	-	0

7.16.4 Bestrahlung anderer Biarylsysteme

7.16.4.1 (*aR*)-BINOL (9)

Bestrahlung ohne Lichtunterbrechung					
t (h)	Racemisierung (in %) c = 1.97 mmol/l	t (h)	Racemisierung (in %) c = 4.0 mmol/l	t (h)	Racemisierung (in %) c = 1.97 mmol/l mit MeOH
0	0	0	0	1	34
1	15	2	16	3	86
2	17	4	20	5	97.6
4	30	6	28	7	100
6	42	8	36	9	100
15	78	16	57.2	11	100
18	88	18	68.4	Bestrahlungszeit = 0.5 h	
21	90	20	79.6	MeOH (ml)	Racemisierung (in %) c = 1.97 mmol/l
24	92	22.5	88	0	4
28	98	24	90	0.01	30.6
30	100	25	93	0.02	46
				0.05	55
				0.07	64
				0.1	66

7.16.4.2 (*aR*)-DMeOBN (218)

Bestrahlung ohne Lichtunterbrechung					
t (h)	Racemisierung (in %) c = 2.0 mmol/l	t (h)	Racemisierung (in %) mit MeOH (0.1 ml)	MeOH (in ml)	t = 4.5 h
0	0	3	3	0	3.6
7	7	5	4.8	0.1	3.6
24	15	7	5.2	0.2	5.8
26	26	8	5	0.5	2
30	31	9	7	0.7	5
48	72	11	8	1	3.2
		12.5	9		
		24	15		
		26	21		
		28	26		
		30	34		

7.16.4.3 (*aR*)-DMBN (219)

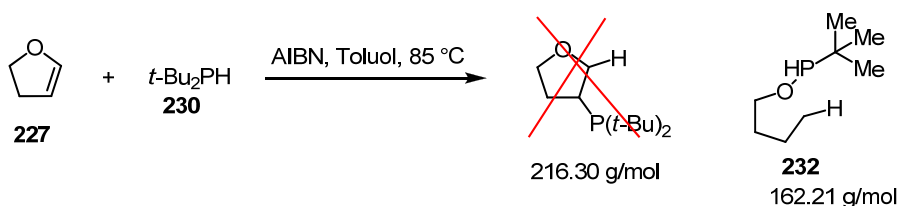
Bestrahlung ohne Lichtunterbrechung				
t (h)	Racemisierung (in %)	Zusatz von 0.1 ml MeOH		Zusatz von 0.2 ml MeOH
		t (h)	Racemisierung (in %) c = 1.7 mmol/l	Racemisierung (in %) c = 1.7 mmol/l
6	0	0	0	0
24	0	2	0	6
48	0	16.5	0	0
72	0	24	0	0

7.16.5 Methanolzusatz zu der Maßlösung von 134

Bestrahlungszeit = 0.5 h		
MeOH (ml)	Racemisierung (in %) c = 1.9 mmol/l	Racemisierung (in %) c = 4.4 mmol/l
0	9.8	4.6
0.01	10	5.6
0.02	10.6	6
0.05	11	6.4
0.07	13.2	6.8
0.1	15.5	7.2

7.17 Untersuchungen zu Radikalstartreaktionen

Für die Untersuchung zur Anwendung des Heterobiaryls **134** in einer Radikalstartreaktion wurden die publizierten Reaktionsbedingungen von McNulty *et al.* adaptiert.^[103] Abweichend davon erfolgte eine Bestrahlung anstelle der Erwärmung der Lösung. In Vorversuchen wurde beim Einsatz des Radikalstarters AIBN (**222**) in der Reaktionslösung beim Erhitzen auf 85 - 90 °C nicht das gewünschte Additionsprodukt erhalten. Auch die Anwendung des Heterobiaryls **134** führte nicht zur Bildung der jeweiligen Produkte (siehe Schema 5.6 und 5.7). Bei den Reaktionen mit dem Furanderivat **227** wurde laut NMR- und GC-MS-Daten eine Ringöffnung beobachtet (MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 162 (5) [M^+], 106 (20), 57 (100), 41 (21). HRMS: (pos. ESI) für $C_8H_{20}OP$: ber. 163.1246, gef. 163.1245).



8 Literaturverzeichnis

- [1] A. Baheti, P. Tyagi, K. R. J. Thomas, Y.-C. Hsu, J. T. Lin, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 8541.
- [2] H. Hoppe, N. S. Sariciftci, *J. Mater. Res.* **2004**, *19*, 1924.
- [3] J.-Y. Yu, M.-J. Huang, C.-H. Chen, C.-S. Lin, C.-H. Cheng, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7405.
- [4] a) C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 542; b) L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- [5] R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.
- [6] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3599.
- [7] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-VCH, **1994**.
- [8] R. Kuhn, in *Molekulare Asymmetrie in Stereochemie*, (Ed.: K. Freudenberg), Franz Deuticke, Leipzig, **1933**, S. 803.
- [9] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516.
- [10] a) K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2731; b) G. Helmchen, *Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry in Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York, **1995**, S. 17.
- [11] K. C. Nicolaou, X.-J. Chu, J. M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, F. Rübsam, C. N. C. Boddy, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1551.
- [12] a) P. Kocovsky, S. Vyskocil, M. Smrcina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213; b) M. McCathy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- [13] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
- [14] B. Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, 1. Auflage, Elsevier Acad. Press, Heidelberg, **2007**.
- [15] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- [16] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [17] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.

- [18] a) C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, N. Hermanns, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3382; b) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518; c) T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197; d) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 563.
- [19] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558.
- [20] a) V. B. Phapale, D. J. Cardenas, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598; b) A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854; c) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150.
- [21] a) T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153; b) T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215.
- [22] a) T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101; b) T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3455.
- [23] a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051; b) A. N. Cammidge, K. V. L. Crepy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723; c) O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223.
- [24] a) J. Brussee, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3261; b) M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S.-I. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519; c) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.
- [25] P. Hu, Y. Shang, W. Su, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6047.
- [26] Z.-Q. Lei, H. Li, Y. Li, X.-S. Zhang, K. Chen, X. Wang, J. Sun, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2744.
- [27] a) Y. Yamamoto, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503; b) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741; c) G. Dazinger, M. Torres-Rodrigues, K. Kirchner, M. J. Calhorda, P. J. Costa, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4434; d) V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Commun.* **2006**, 2209; e) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307; f) N. Agenet, O. Busine, F. Slowinski, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Org. React.* **2007**, *68*, 1; g) J. A. Varela, C. Saá, *Synlett* **2008**, *17*, 2571; h) B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2870; i) D. Leboeuf, V. Gandon, M. Malacria, *Transition Metal-Mediated [2+2+2] Cycloadditions in Handbook of Cyclization Reactions* (Ed.: S. Ma), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 367; j) L. Zhou, S. Li, K. Kanno, T. Takahashi, *Heterocycles* **2010**, *80*, 725; k) A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Molecules* **2010**, *15*, 9230; l) G.

- Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3430; m) N. Weding, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4525; n) D. L. J. Broere, E. Ruijter, *Synthesis* **2012**, 2639; o) Y. Shibata, K. Tanaka, *Synthesis* **2012**, 323.
- [28] a) J. A. Varela, C. Saa, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787; b) G. D. Henry, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6043; c) B. Heller, M. Hapke, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1085; d) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12052.
- [29] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4516; b) A. Littke, *Metal-Catalyzed Coupling Reactions with Aryl Chlorides, Tosylates and Fluorides in Modern Arylation Methods* (Ed.: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 25; c) P. Kiuru, J. Yli-Kauhaluoma, *Pyridine and its Derivates*, in *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Ed.: K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 267.
- [30] a) M. Berthelot, *C.R. Acad. Sci.* **1866**, 62, 905; b) W. Ramsay, *Philos. Mag.* **1876**, 5, 269.
- [31] a) W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1; b) W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Liebig Ann. Chem.* **1948**, 560, 104.
- [32] a) R. Willstätter, E. Waser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 3423; b) R. Willstätter, M. Heidelberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 517.
- [33] a) R. Schmid, K. Kirchner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2609; b) S. García-Rubín, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9772.
- [34] a) R. Takeuchi, *Synlett* **2002**, 12, 1954; b) R. Takeuchi, S. Kezuka, *Synthesis* **2006**, 3349; c) T. Shibata, *[2+2+2] Cycloaddition in Iridium Complexes in Organic Synthesis* (Eds.: C. Claver, L. A. Oro), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 278.
- [35] M. Fujiwara, I. Ojima, *Rhodium(I)-catalyzed cycloisomerization and cyclotrimerization reactions in Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Ed.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 129.
- [36] a) Beispiele: T. Tsuda, S. Morikawa, R. Sumiya, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3140; b) M. M. McCormick, H. A. Duong, G. Zuo, J. Louie, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5030; c) H. A. Duong, J. Louie, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7552; d) S. Saito, *Cocyclotrimerization of Alkynes and other Unsaturated Compounds in Modern Organonickel Chemistry* (Ed.: Y. Tamaru), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 180.
- [37] a) C. J. Scheuermann, B. D. Ward, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1850; b) W. Hess, J. Treutwein, G. Hilt, *Synthesis* **2008**, 3537.

- [38] H. Bönemann, W. Brijoux, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [39] a) K. P. C. Vollhardt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1980**, 333, 241; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253.
- [40] M. J. Eichberg, R. L. Dorta, D. B. Grotjahn, K. Lamottke, M. Schmidt, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9324.
- [41] Fördert die Bildung von *m*-RNA und von NGF (Nervenwachstumsfaktor) in menschlichen Gliazellen, welche Anwendung in der Alzheimertherapie finden.
- [42] a) C. Yuan, C.-T. Chang, A. Axelrod, D. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5924; b) D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5926.
- [43] a) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 3383; b) H. Bönemann, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 517; c) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525; d) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081; e) D. F. Harvey, B. M. Johnson, C. S. Ung, K. P. C. Vollhardt, *Synlett* **1989**, 15; f) D. B. Grotjahn, in *Comprehensive Organic Chemistry II*, Vol. 12 (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. Hegedus), Pergamon Press, Oxford, **1995**, S. 741.
- [44] B. Heller, G. Oehme, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 179.
- [45] L. Yong, H. Butenschön, *Chem. Commun.* **2002**, 2852.
- [46] F. Xu, C. Wang, X. Li, B. Wan, *ChemSusChem* **2012**, 5, 854.
- [47] a) D. R. McAlister, J. E. Bercaw, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1666; b) R. G. Bergman, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 161; c) N. Agenet, V. Gandon, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8860; d) A. A. Dahy, N. Koga, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 2240; e) J. P. Lomont, S. C. Nguyen, M. C. Zoerb, A. D. Hill, J. P. Schlegel, C. B. Harris, *Organometallics* **2012**, 31, 3582; f) P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4337.
- [48] R. Diercks, B. E. Eaton, S. Gurtzgen, S. Jalisatgi, A. J. Matzger, R. H. Radde, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8247.
- [49] A. A. Dahy, K. Yamada, N. Koga, *Organometallics* **2009**, 28, 3636.
- [50] a) L. F. Veiros, G. Dazinger, K. Kirchner, M. J. Calhorda, R. Schmid, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5860; b) C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Organometallics* **2011**, 30, 3740.
- [51] A. M. Rodriguez, C. Cebrián, P. Prieto, J. I. García, A. de la Hoz, Á. Díaz-Ortiz, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6217.

- [52] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [53] S. W. Benson, *Thermodynamic Kinetics*, Wiley & Sons, New York, **1976**.
- [54] a) T. Sakai, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13203; b) K. Kral, M. Hapke, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2482.
- [55] N. Hoffmann, *ChemSusChem* **2012**, 352.
- [56] L. V. R. Boñaga, H.-C. Zhang, A. F. Moretto, H. Ye, D. A. Gauthier, J. Li, G. C. Leo, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3473.
- [57] M. Hapke, N. Weding, A. Spannenberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 4298.
- [58] a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635; c) G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881; d) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963; e) D. M. Mingos, R. H. Crabtree, I. Ojima, *Comprehensive Organometallic Chemistry: Fundamentals*, Elsevier, Oxford, **2007**, S. 603.
- [59] Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133.
- [60] I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovic, F. Teplý, S. Vyskocil, D. Saman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993.
- [61] a) B. Heller, J. Reihsig, W. Schulz, G. Oehme, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 641; b) B. Heller, D. Heller, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *110*, 211; c) B. Heller, D. Heller, P. Wagler, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *136*, 219; d) B. Heller, B. Sundermann, H. Buschmann, H.-J. Drexler, J. You, U. Holzgrabe, E. Heller, G. Oehme, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4414; e) A. Gutnov, B. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, *Organometallics* **2003**, *22*, 1550; f) B. Heller, B. Sundermann, C. Fischer, J. You, W. Chen, H.-J. Drexler, P. Knochel, W. Bonrath, A. Gutnov, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9221; g) A. Gutnov, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, B. Heller, *Organometallics* **2004**, *23*, 1002; h) A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3883; i) A. Gutnov, V. Abaev, D. Redkin, C. Fischer, W. Bonrath, B. Heller, *Synlett* **2005**, 1188; j) B. Heller, A. Gutnov, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, D. Redkin, C. Sundermann, B. Sundermann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1117; k) B. Heller, D. Redkin, A. Gutnov, C. Fischer, W. Bonrath, R. Karge, M. Hapke, *Synthesis* **2008**, 69.
- [62] K. Tanaka, G. Nishida, A. Wada, K. Noguchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6672.
- [63] T. Shibata, T. Fujimoto, K. Yokota, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382.

- [64] J. Hiort, K. Maksimenka, M. Reichert, S. Perovic-Ottstadt, W. H. Lin, V. Wray, K. Steube, K. Schaumann, H. Weber, P. Proksch, R. Ebel, W. E. G. Müller, G. Bringmann, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1821.
- [65] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [66] E. Weber, I. Csoregh, B. Stensland, M. Czugler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3297.
- [67] a) C. C. W. Law, J. W. Y. Lam, Y. Dong, H. Tong, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2005**, 38, 660; b) T. Shibata, K. Tsuchikama, M. Otsuka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 614.
- [68] H.-T. Chang, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, 9, 505.
- [69] A. Bähr, A. S. Droz, M. Püntener, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1931.
- [70] K. Kral, M. Hapke, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2856.
- [71] S. Kobayashi, M. Tsutsui, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 1169.
- [72] N. F. Langille, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3761.
- [73] J. M. Robinson, T. Sakai, K. Okano, T. Kitawaki, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11039.
- [74] P. Wessig, G. Müller, R. Herre, A. Kühn, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 2694.
- [75] B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7853.
- [76] a) R. Adams, R. S. Ludington, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 794; b) K. Bowden, M. J. Price, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1466; c) K. Bowden, M. J. Price, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1472.
- [77] a) D. H. Wadsworth, S. M. Geer, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3662; b) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.
- [78] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1989.
- [79] A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14844.
- [80] A. P. Smith, C. L. Fraser, in *Comprehensive Coordination Chemistry II* (Ed.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Elsevier, Oxford, **2004**, S. 1.
- [81] M. Hapke, L. Brandt, A. Lützen, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2782.
- [82] Übersicht: K. Okamoto, *Heterocycles* **2012**, 85, 1579.
- [83] K. Jonas, E. Deffense, D. Habermann, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 729.
- [84] a) D. M. Hall, M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1960**, 490; b) E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. De Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram,

- J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4173; c) L. Meca, D. Řeha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5677.
- [85] a) C. Wolf, W. H. Pirkle, C. J. Welch, D. H. Hochmuth, W. A. König, G.-L. Chee, J. L. Charlton, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5208; b) C. Wolf, H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 688.
- [86] G. Hilt, C. Hengst, W. Hess, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2293.
- [87] Angelehnt an: K. Tanaka, K. Shirasaka, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4697.
- [88] A. Preetz, C. Fischer, C. Kohrt, H.-J. Drexler, W. Baumann, D. Heller, *Organometallics* **2011**, 30, 5155.
- [89] N. Weding, R. Jackstell, H. Jiao, A. Spannenberg, M. Hapke, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3423.
- [90] J. T. Fletcher, M. E. Keeney, S. E. Walz, *Synthesis* **2010**, 19, 3339.
- [91] K. Oki, *Recent Advances in Atropisomerism: in Topics in Stereochemistry, Vol. 14* (Eds.: N. L. Allinger, E. E. Eliel, S. H. Willen), Wiley & Sons, New York, **1983**, S. 1.
- [92] a) C. C. K. Ling, M. M. Harris, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1825; b) G. Bringmann, H. Busse, U. Dauer, S. Güssregen, M. Stahl, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3149.
- [93] G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5618.
- [94] J. W. Jaroszewski, T. Strøm-Hansen, L. L. Hansen, *Chirality* **1992**, 4, 216.
- [95] C. Wolf, D. H. Hochmuth, W. A. König, C. Roussel, *Liebigs Annalen* **1996**, 3, 357.
- [96] a) K. Mislow, A. J. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3521; b) H. E. Zimmerman, D. S. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 498; c) M. Irie, K. Yoshida, K. Hayashi, *J. Phys. Chem.* **1977**, 81, 969; d) M. Zhang, G. B. Schuster, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 3063; e) M. Cavazza, M. Zandomenighi, A. Ouchi, Y. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9990; f) K. S. Burnham, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12619; g) T. Hattori, Y. Shimazumi, O. Yamabe, E. Koshiishi, S. Miyano, *Chem. Commun.* **2002**, 2234; h) T. Hattori, Y. Shimazumi, H. Goto, O. Yamabe, N. Morohashi, W. Kawai, S. Miyano, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2099; i) M. Flegel, M. Lukeman, P. Wan, *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 161; j) K. M. Solntsev, E.-A. Bartolo, G. Pan, G. Muller, S. Bommireddy, D. Huppert, L. M. Tolbert, *Isr. J. Chem.* **2009**, 49, 227.
- [97] H. E. Zimmerman, D. S. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 498.
- [98] T. Förster, *Naturwissenschaften* **1949**, 36, 186.
- [99] F. Gerson, W. Huber, *Electron Spin Resonance Spectroscopy of Organic Radicals*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

- [100] a) A. R. Forrester, S. P. Hepburn, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 701; b) O. E. Edwards, D. H. Paskovich, A. H. Reddoch, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 978; c) G. Gronchi, P. Courbis, P. Tordo, *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 1343; d) S. E. Forshult, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 406; e) M. R. Gunther, R. A. Tschirret-Guth, H. E. Witkowska, Y. C. Fann, D. P. Barr, P. R. Ortiz De Montellano, R. P. Mason, *Biochem. J.* **1998**, *330*, 1293.
- [101] R. Biehl, K. Moebius, S. E. O'Connor, R. I. Walter, H. Zimmermann, *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 3449.
- [102] U. Lüning, *Organische Reaktionen, Eine Einführung in Reaktionswege und Mechanismen*, 3. Auflage, Springer, Berlin, **2010**, S. 19.
- [103] E. Ullah, J. McNulty, C. Kennedy, A. Robertson, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4421.
- [104] M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, 642.
- [105] M. Hapke, K. Kral, C. Fischer, A. Spannenberg, A. Gutnov, D. Redkin, B. Heller, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3993.
- [106] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- [107] K. Brandenburg, M. Berndt, DIAMOND, Crystal Impact GbR, Bonn, **1999**.
- [108] R. Beckert, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, 22. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [109] M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis - A Manual*, Wiley-VCH, **1994**, S. 448.
- [110] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Synthesis* **2004**, 1869.
- [111] M. Toyofuku, S. Fujiwara, T. Shin-ike, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9706.
- [112] G. Müller, P. Wessig, *Chem. Comm.* **2006**, 4524.
- [113] J. M. Khurana, S. Chauhan, G. Bansal, *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 83.
- [114] Y. Shibata, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2829.
- [115] a) H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6133; b) D. A. Forsyth, R. J. Spear, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2512.
- [116] R. A. Aitken, E. R. Horsburgh, J. G. McCreadie, S. Seth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1727.
- [117] J. Chenault, J.-F. E. Dupin, *Synthesis* **1987**, 498.
- [118] M. Noro, T. Masuda, A. S. Ichimura, N. Koga, H. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6179.
- [119] H. Imase, T. Suda, Y. Shibata, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1805.
- [120] H. Suzuki, A. Kondo, M. Inouye, T. Ogawa, *Synthesis* **1986**, 121.

- [121] a) A. van Veldhuizen, M. van Dijk, G. M. Sanders, *Org. Magn. Reson.* **1980**, *13*, 105;
b) J. A. Zoltewicz, N. M. Maier, S. Lavieri, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. M. F. Fabian, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5379.
- [122] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 77.
- [123] G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.
- [124] N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8117.
- [125] M. Hapke, A. Spannenberg, *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, m93.
- [126] R. Fujita, K. Watanabe, W. Ikeura, Y. Ohtake, H. Hongo, Y. Harigaya, H. Matsuzaki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8841.
- [127] E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534.
- [128] A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1842.
- [129] Y. Yamamoto, K. Kinpara, R. Ogawa, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618.

9 Anhang

9.1 Kristallographische Daten für Verbindung 91

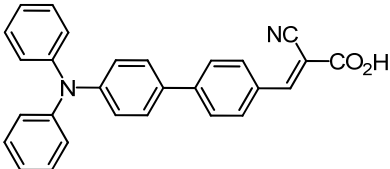
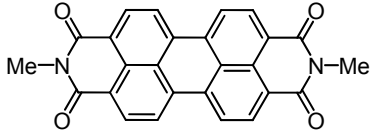
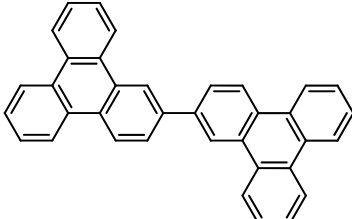
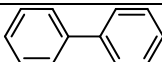
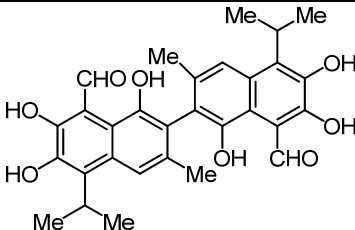
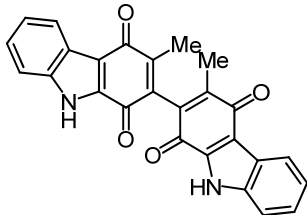
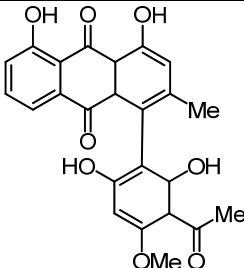
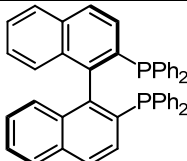
Summenformel	C ₁₇ H ₁₃ Cl O ₃
Molmasse [g·mol ⁻¹]	300.72
Kristallform	Prismen
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	<i>P</i> 1
a [Å]	8.2086(3)
b [Å]	9.7144(4)
c [Å]	18.5397(7)
α [°]	80.10(3)
β [°]	83.60(3)
γ [°]	80.64(3)
Volumen [Å ³]	1431.66(10)
Formeleinheit Z	4
Dichte ρ _{ber.} [mg·m ⁻³]	1.395
μ [mm ⁻¹]	0.274
gemessene Reflexe	20798
symmetrieunabh. Reflexe	6575
beobachtete Reflexe	5406
R(int)	0.0208
Anzahl der Parameter	381
GOF [F ²]	1.065
R-Werte (I>2σ(I))	R ₁ = 0.0280, wR ₂ = 0.0782
R-Werte (alle Daten)	R ₁ = 0.0354, wR ₂ = 0.0801
Restelektronendichte[e·Å ⁻³]	0.270 / -0.259

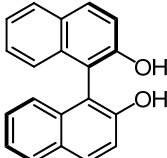
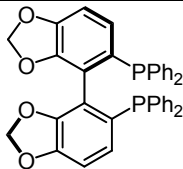
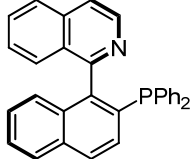


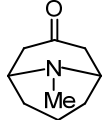
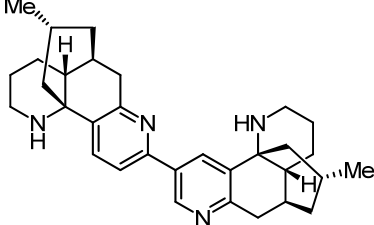
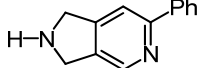
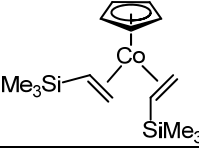
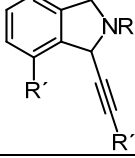
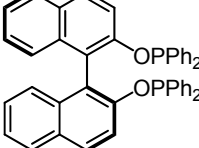
9.2 Kristallographische Daten für Verbindung 166

Summenformel	C ₁₅ H ₁₃ Co N ₂
Molmasse [g·mol ⁻¹]	280.20
Kristallform	Plättchen
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	9.7530(5)
<i>b</i> [Å]	10.7244(4)
<i>c</i> [Å]	12.2426(6)
α [°]	90.00
β [°]	112.171(4)
γ [°]	90.00
Volumen [Å ³]	1185.84(10)
Formeleinheit <i>Z</i>	4
Dichte ρ _{ber.} [mg·m ⁻³]	1.569
μ [mm ⁻¹]	1.427
gemessene Reflexe	17565
unabhängige Reflexe	2834
beobachtete Reflexe	2388
<i>R</i> (int)	0.0465
Anzahl der Parameter	163
GOF [F ²]	1.032
<i>R</i> -Werte (alle Daten)	<i>R</i> ₁ = 0.0327, <i>wR</i> ₂ = 0.0654
Restelektronendichte[e·Å ⁻³]	0.296 / -0.216
<i>R</i> -Werte (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0250, <i>wR</i> ₂ = 0.0635

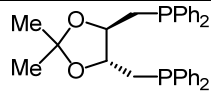
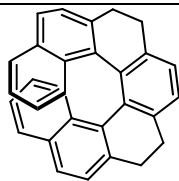
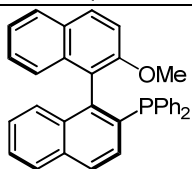
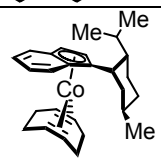
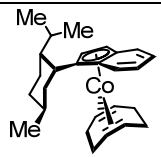
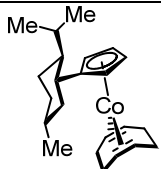
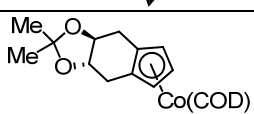
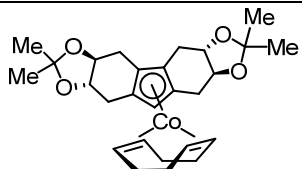
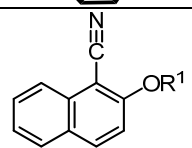
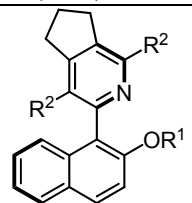
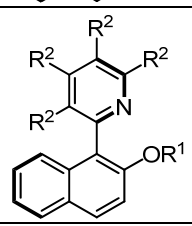
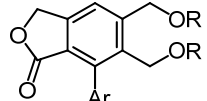
9.3 Verbindungsverzeichnis

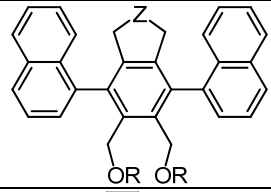
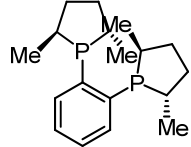
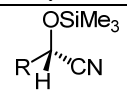
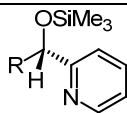
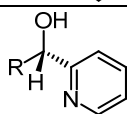
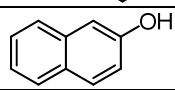
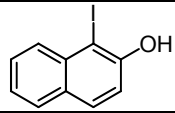
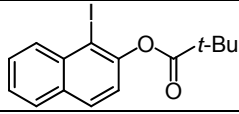
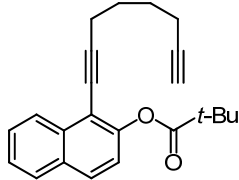
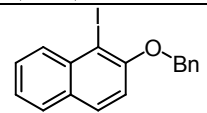
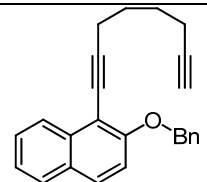
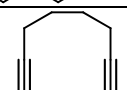
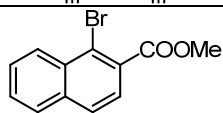
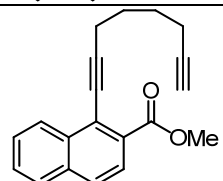
Die hier angegebenen Zahlen entsprechen der Nummerierung der Verbindungen in dieser Arbeit.

Nr.	Struktur
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

Verbindungsverzeichnis

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Verbindungsverzeichnis

46	
47	MOMCl
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

Verbindungsverzeichnis

73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

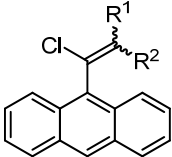
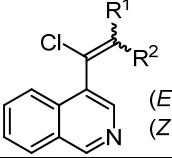
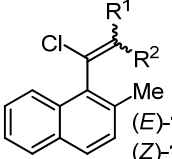
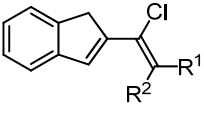
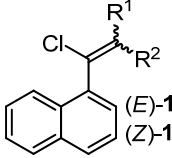
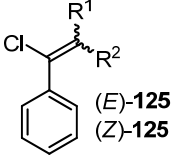
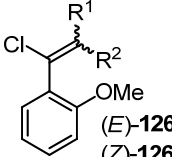
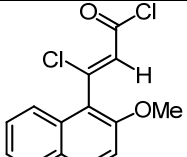
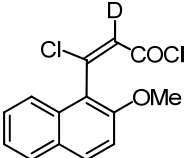
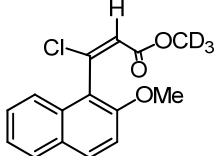
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

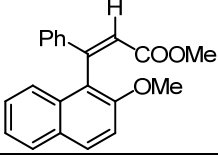
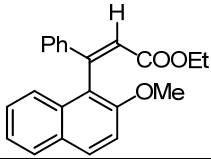
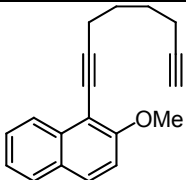
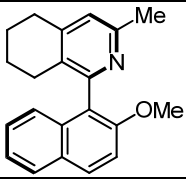
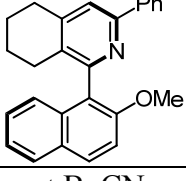
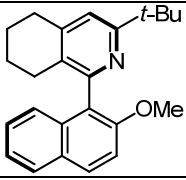
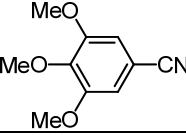
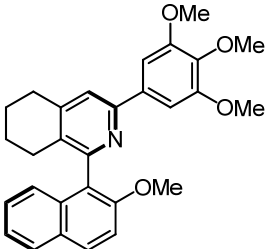
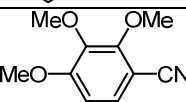
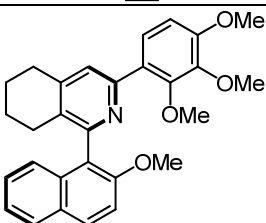
Verbindungsverzeichnis

94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	$\text{BrZnC}\equiv\text{CCOOEt}$
119	<p> <i>(E)</i>-119 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOEt}$) <i>(Z)</i>-119 ($R^1 = \text{COOEt}$, $R^2 = \text{H}$) </p>

Verbindungsverzeichnis

120	 <p>(<i>E</i>)-120 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-120 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
121	 <p>(<i>E</i>)-121 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-121 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
122	 <p>(<i>E</i>)-122 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-122 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
123	 <p>(<i>E</i>)-123 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-123 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
124	 <p>(<i>E</i>)-124 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-124 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
125	 <p>(<i>E</i>)-125 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-125 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
126	 <p>(<i>E</i>)-126 ($R^1 = H, R^2 = COOEt$) (<i>Z</i>)-126 ($R^1 = COOEt, R^2 = H$)</p>
127	
128	
129	

130	
131	
132	
133	MeCN
134	
135	PhCN
136	
137	<i>t</i> -BuCN
138	
139	
140	
141	
142	

Verbindungsverzeichnis

143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

Verbindungsverzeichnis

167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

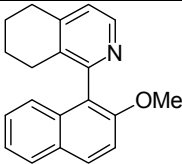
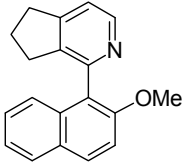
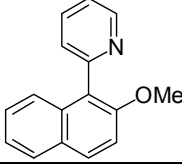
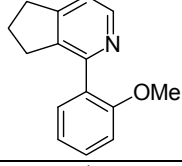
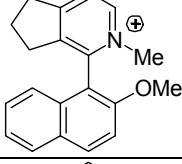
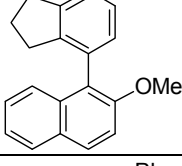
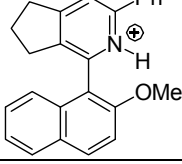
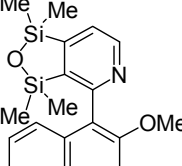
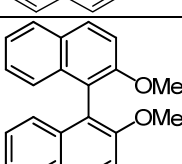
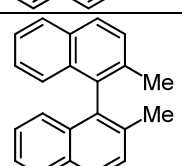
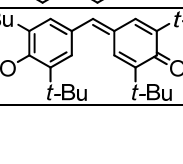
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

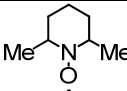
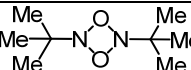
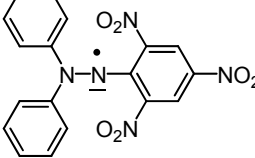
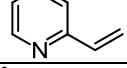
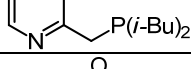

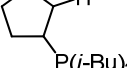
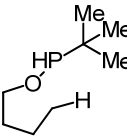
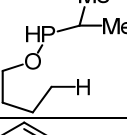
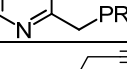
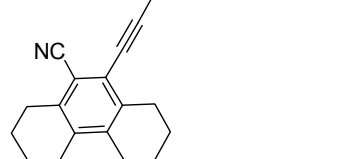
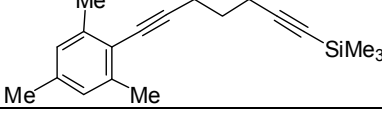
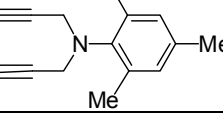
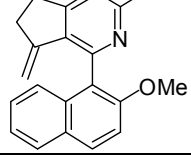
Verbindungsverzeichnis

187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	

199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

Verbindungsverzeichnis

210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	

221	
222	AIBN
223	
224	
225	
226	
227	
228	<i>i</i> -Bu ₂ PH
229	
230	<i>t</i> -Bu ₂ PH
231	<i>i</i> -Pr ₂ PH
232	
233	
234	
235	
235	
237	
238	

Erklärung

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich diese vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen außer die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen dazu verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Diese Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität vorgelegt.

Rostock, den 2. November 2012
